



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 199 39 815 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 199 39 815.1  
㉑ Anmeldetag: 21. 8. 1999  
㉒ Offenlegungstag: 22. 2. 2001

⑤① Int. Cl. 7:  
**B 01 J 20/26**  
B 01 J 20/30  
C 08 F 8/00  
C 08 G 85/00  
C 08 J 7/12  
C 07 B 61/00  
B 01 J 20/24  
C 07 B 49/00  
C 07 B 37/00  
C 07 H 1/00

DE 199 39 815 A 1

⑦① Anmelder:  
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

⑦② Erfinder:  
Arlt, Michael, Dr., 64342 Seeheim-Jugenheim, DE;  
Wurziger, Hanns, Dr., 64291 Darmstadt, DE; Tacke,  
Reinhold, Prof. Dr., 97249 Eisingen, DE; Abufarag,  
Ahmed, Dr., 79232 March, DE; Ulmer, Bernhard,  
97990 Weikersheim, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Silicium- und Germanium-haltige "traceless" Linker zur Festphasensynthese
- ⑤⑦ Die Erfindung betrifft silicium- oder germaniumhaltige "traceless" Linker - gebunden an eine feste Phase zur Festphasensynthese eines Zielmoleküls -, die unter milden Bedingungen unter Ausbildung eines Zwitterions vom Zielmolekül abgespalten werden, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie die aus der Abspaltung hervorgehenden Zwitterionen und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

DE 199 39 815 A 1

Die Erfindung betrifft Silicium- oder Germanium-haltige "traceless" Linker – gebunden an eine feste Phase zur Festphasensynthese eines Zielmoleküls –, die unter milden Bedingungen unter Ausbildung eines Zwitterions vom Zielmolekül abgespalten werden und Verfahren zu ihrer Herstellung.

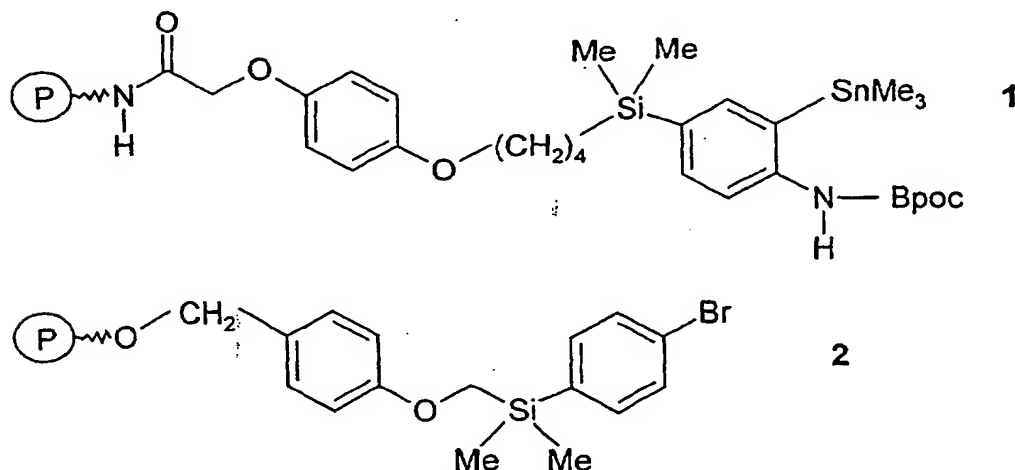
Die Festphasensynthese ist mittlerweile eine ernstzunehmende Methode in der pharmazeutischen Industrie geworden, zum einen zur Herstellung von Verbindungsbibliotheken im Sinn der kombinatorischen Synthese, zum anderen in der hochautomatisierten Parallelsynthese von Einzelsubstanzen. Es werden dabei Verbindungen mit hoher struktureller Diversität erhalten, die in Testsystemen einem Massenscreening unterzogen werden können. Das Auffinden von Wirkstoffstrukturen bzw. Pflanzenschutz- oder Pharmawirkstoffen läßt sich durch dieses Vorgehen beträchtlich verkürzen. Es besteht jedoch weiterhin ein großer Bedarf, neue Festphasensynthesen für die vielfältigen chemischen Reaktionen zu entwickeln.

Bei der Festphasensynthese von chemischen Verbindungen sind die aufzubauenen Moleküle während der Synthese über einen Linker, (synonym dazu: Anker), an einen polymeren Träger, die feste Phase oder Harz, gebunden. Der ausgewählte Linker bestimmt maßgeblich die Bedingungen, unter denen das Zielmolekül, (synonym dazu: das Produkt), abgelöst wird und damit die Reaktionsbedingungen, die während der Synthese zulässig sind.

Von daher eignen sich Linker in idealer Weise zur Weiterentwicklung der Festphasensynthesen, um ein möglichst großes Spektrum organischer und elementorganischer Synthesen an fester Phase realisieren zu können.

Wünschenswert sind unter anderem Linker, bei deren Abspaltung keine funktionelle Gruppe im Zielmolekül der Festphasensynthese zurückbleibt, sogenannte "traceless" Linker ("spurlose" Linker), die gleichzeitig unter milden Bedingungen abspaltbar sind.

Die Forderung nach einem "traceless" Linker wurde – unabhängig voneinander – erstmals von Ellman et al. (J. Org. Chem. 1995, 60, 6006–6007) mit dem Arylsilyl-Linker 1 und von Veber et al. (J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 11999–12000) mit dem Arylsilyl-Linker 2 erfüllt.



Die Abkürzung Me in Formeln 1 und 2 bedeutet Methyl, die Abkürzung Bpoc in Formel 1 2-(Biphenyl-N-4-yl)-isopropoxyloxycarbonyl.

(P) ist die feste Phase.

Die Abspaltung des gewünschten Zielmoleküls vom festen Träger, d. h. in diesem Fall die Spaltung der Si-C-Bindung, erfolgt bei den oben erwähnten Silyl-Linkern der Formeln 1 und 2, aber auch bei allen weiteren bekannten Silyl-Linkern des Standes der Technik, durch Reaktion mit Fluorid (HF oder Tetra-n-butylammoniumfluorid (TBAF)), mit Elektrophilen wie  $I^+$  oder  $Br^+$  oder Trifluoressigsäure (TFA), d. h. nicht unter milden Bedingungen.

Der Erfindung lag nunmehr die Aufgabe zugrunde, neue "traceless" Linker zur Verfügung zu stellen, die unter milden Bedingungen abspaltbar sind.

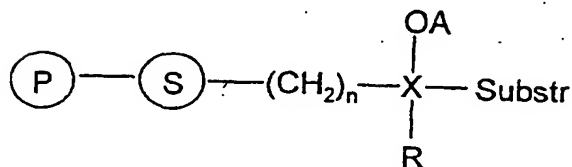
Diese Aufgabe wurde durch das Auffinden der erfindungsgemäßen Linker der vorliegenden Anmeldung gelöst.

Gegenstand der Erfindung sind daher Silicium- oder Germanium-haltige "traceless" Linker – gebunden an eine feste Phase zur Festphasensynthese eines Zielmoleküls –, die unter milden Bedingungen unter Ausbildung eines Zwitterions vom Zielmolekül abgespalten werden.

Bevorzugt sind "traceless" Silyl-Linker – gebunden an eine feste Phase zur Festphasensynthese eines Zielmoleküls –, die unter milden Bedingungen unter Ausbildung eines Zwitterions vom Zielmolekül abgespalten werden, aber auch Germanium-Linker. Besonders bevorzugt sind Silyl-Linker.

Die erfindungsgemäßen Linker sind unter anderem gegenüber Trifluoressigsäure, 2M NaOH, Kalium-tert.-butylat, 2M HCl, Natriummethanolat, Eisessig/Natriumacetat oder Natriumcarbonat sowie Erhitzen auf 100°C stabil. Die zugehörigen Daten sind in Tabelle 1 des Beispiels 8 aufgeführt. Aufgrund dieser Stabilitätseigenschaften sind die erfindungsgemäßen Linker unter anderem dazu geeignet, bei mehrstufigen Festphasensynthesen verwendet zu werden, die sowohl stark saure als auch stark basische Bedingungen bei den einzelnen Synthesestufen benötigen. So können bei Verwendung dieser Linker an fester Phase z. B. Hydroxygruppen eines Kohlenhydrats zunächst mit Eisessig/Natriumacetat zum Schutz verestert und nach gewünschter Reaktion (z. B. nach einer Kohlenhydratkupplung) mit Natriummethanolat wieder entschützt werden. Die Stabilität gegenüber Trifluoressigsäure ermöglicht den Einsatz der erfindungsgemäßen Linker in Festphasenreaktionen, bei denen die bekannten Silyl-Linker bisher nicht verwendet werden konnten.

Gegenstand der Erfindung sind somit Silicium- oder Germanium-haltige "traceless" Linker der allgemeinen Formel I

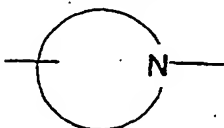


wobei

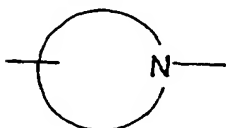
Ⓟ eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,



offenkettiges Diamin oder



Y H oder A.



einen fünf-, sechs-, sieben- oder achtgliedrigen gesättigten Heterocyclus mit 1 oder 2 N-Atomen, wobei die feste Phase an ein C- oder N-Atom gebunden und  $(\text{CH}_2)_n$  an ein N-Atom gebunden ist,

$(\text{CH}_2)_n$  eine Alkylkette mit n C-Atomen, wobei 1 oder 2  $\text{CH}_2$ -Gruppen durch O ersetzt sein können, wobei an X immer eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe gebunden sein muß, oder eine oder zwei  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -Gruppen durch  $-\text{CH}=\text{CH}-$  oder  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  ersetzt sein können,

X Si oder Ge.

R A, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Ar,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Substr A<sup>1</sup>, Alkenyl mit 3-20 C-Atomen, Alkynyl mit 3-6 C-Atomen, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, OA<sup>1</sup>, Ar, Het oder Monosaccharide, die über eine Alkylkette  $(\text{CH}_2)_s$  an X gebunden sind,

A<sup>1</sup> Alkyl mit 1-20 C-Atomen,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH, OA,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NH}_2$ , NHA,  $\text{NA}_2$ ,  $\text{NO}_2$ , CN, Hal,  $-(\text{CH}_2)_r$ -COOH,  $-(\text{CH}_2)_r$ -COOA,  $-(\text{CH}_2)_r$ -CONH<sub>2</sub>,  $(\text{CH}_2)_r$ -CONHA,  $-(\text{CH}_2)_r$ -CONA<sub>2</sub>,  $-(\text{CH}_2)_r$ -COA,  $-(\text{CH}_2)_r$ -COAr,  $\text{S}(\text{O})_m\text{Ar}$  substituiertes Phenyl, Naphthyl, Anthryl oder Biphenyl,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA,  $\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -COOH,  $-(\text{CH}_2)_r$ -COOA,  $-(\text{CH}_2)_r$ -CONH<sub>2</sub>,  $-(\text{CH}_2)_r$ -CONHA,  $-(\text{CH}_2)_r$ -CONA<sub>2</sub>,  $-(\text{CH}_2)_r$ -COA,  $-(\text{CH}_2)_r$ -COAr, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , NHA oder  $\text{NA}_2$  substituiert sein kann,

$(\text{CH}_2)_s$  eine Alkylkette, wobei eine oder mehrere  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -Gruppen durch  $-\text{CH}=\text{CH}-$  oder  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I.

n 1, 2, 3, 4 oder 5.

m 0, 1, 2, 3, 4 oder 3.

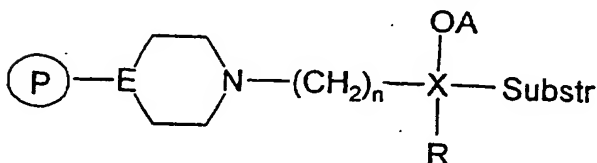
r 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10,

s 1, 2 oder 3

bedeutet.

Eine bevorzugte Ausführungsform der "traceless" Linker der allgemeinen Formel I sind "traceless" Linker der allgemeinen Formel II.

Gegenstand der Erfindung sind daher ebenfalls "traceless" Linker der allgemeinen Formel II



worin

Ⓟ eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

E N oder CH,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> eine Alkylenkette mit n C-Atomen, wobei 1 oder 2 CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O ersetzt sein können, wobei an X immer eine CH<sub>2</sub>-Gruppe gebunden sein muß, oder eine oder zwei -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein können,

X Si oder Ge,

R A, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Ar,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

10 Substrat A<sup>1</sup>, Alkenyl mit 3-20 C-Atomen, Alkynyl mit 3-6 C-Atomen, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, OA<sup>1</sup>, Ar, Het oder Monosaccharide, die über eine Alkylenkette (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> an X gebunden sind,

A<sup>1</sup> Alkyl mit 1-20 C-Atomen,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH, OA, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COOA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONHA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONA<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COAr, S(O)<sub>m</sub>Ar oder S(O)<sub>m</sub>Ar substituiertes Phenyl, Naphthyl, Anthryl oder Biphenyl,

15 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclen mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COOA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONHA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONA<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COAr, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub> substituiert sein kann,

20 (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> eine Alkylenkette, wobei eine oder mehrere -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 1, 2, 3, 4 oder 5,

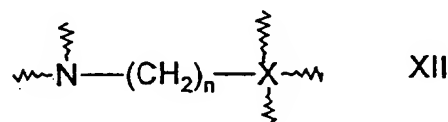
m 0, 1, 2, 3, 4 oder 3,

25 r 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10,

s 1, 2 oder 3

bedeutet.

Die zur Ausbildung eines Zwitterions erforderliche Teilstruktur der erfindungsgemäßen "traceless" Linker entspricht der Formel XII



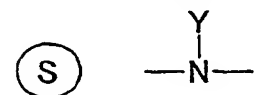
35 wobei X Si oder Ge und (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> eine Alkylenkette mit n C-Atomen bedeuten kann, wobei 1 oder 2 CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O ersetzt sein können, wobei an X immer eine CH<sub>2</sub>-Gruppe gebunden sein muß, oder eine oder zwei -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein können.

40 Vorzugsweise steht (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> für Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen oder Pentylen, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>- oder -CH=CH-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-, -C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -C≡C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>- oder -C≡C-C≡C-CH<sub>2</sub>- zwischen X (Silicium oder Germanium) und Stickstoff (N).

45 Besonders bevorzugt ist Methylen, Ethylen oder Propylen; ganz besonders bevorzugt Methylen oder Propylen.

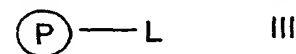
Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung eines Linkers der Formel I an fester Phase, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) zur Herstellung eines Linkers der Formel I an fester Phase, wobei



ist,

55 eine feste Phase der Formel III



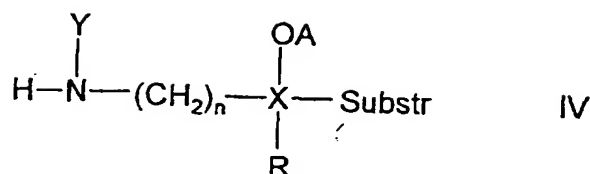
60 worin

Ⓟ eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

und

L Cl, Br, I oder COOH bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel IV

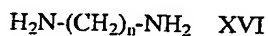


worin Y, X, R, A,  $(\text{CH}_2)_n$ , Substr und n die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt

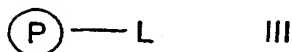
oder

b) zur Herstellung eines Linkers der Formel I an fester Phase, wobei

Ⓢ ein offenkettiges Diamin der Formel XVI



ist und worin  $(\text{CH}_2)_n$  eine der in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen hat, eine feste Phase der Formel III



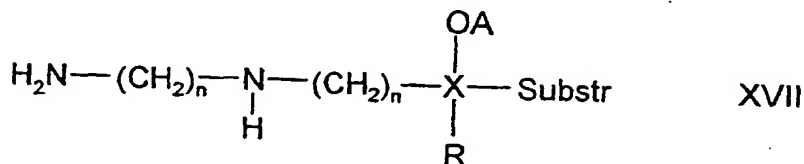
worin

Ⓟ eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

und

L Cl, Br, I oder COOH bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel XVII



worin Y, X, R, A,  $(\text{CH}_2)_n$ , Substr und n die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt

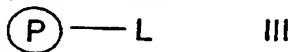
oder

c) zur Herstellung eines Linkers der Formel I an fester Phase, wobei



ist,

eine feste Phase der Formel III

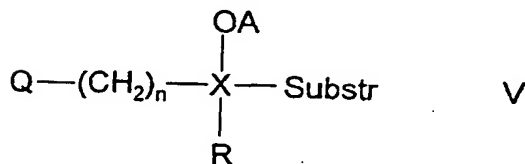


worin

Ⓟ eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

und

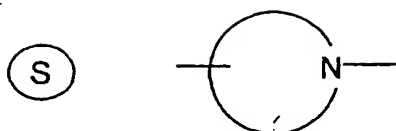
L NHY bedeutet, worin Y die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen hat, mit einer Verbindung der Formel V



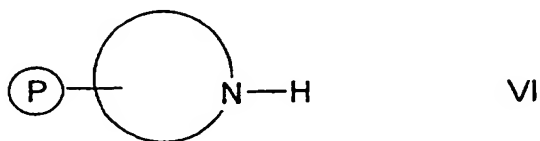
worin X, R, A,  $(\text{CH}_2)_n$ , Substr und n die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben und Q Cl, Br oder I ist, umsetzt

oder

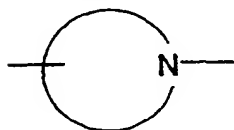
d) zur Herstellung eines Linkers der Formel I an fester Phase, wobei



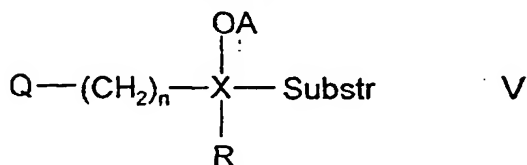
ist,  
eine feste Phase der Formel VI



15  
worin  
Ⓟ eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet und

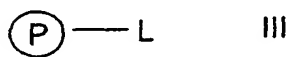


25  
die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung hat,  
mit einer Verbindung der Formel V

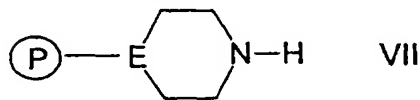


35  
worin X, R, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, Substr und n die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben und Q Cl, Br oder I ist,  
umsetzt.

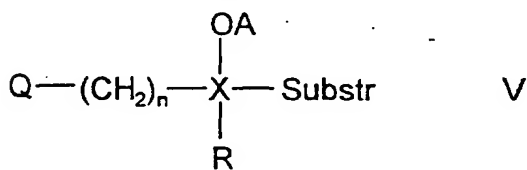
Gegenstand der Verbindung ist ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung eines Linkers der Formel II an fester Phase, da-  
durch gekennzeichnet, daß man  
eine feste Phase der Formel III



45  
worin  
Ⓟ eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,  
und  
L Cl, Br oder I bedeutet,  
mit Piperazin oder Piperidin zu einer Verbindung der Formel VII



55  
worin  
Ⓟ eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,  
und  
E CH oder N bedeutet, umsetzt  
und die Verbindung der Formel VII mit der Verbindung der Formel V



65  
worin X, A, R, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> und Substr die in Anspruch 3 angegebenen Bedeutungen haben und Q Cl, Br oder I ist,  
umsetzt.

Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Linker, dadurch gekennzeichnet, daß das polymere Trägermaterial der festen Phase aus der Gruppe quervernetzte Polystyrole, quervernetzte Polyacrylamide oder andere Harze, natürliche Polymere oder Silicagele ausgewählt wird.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z. B. A oder  $(CH_2)_n$ , gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter A, R, Substr, X, Y, feste Phase  $\textcircled{P}$ ,  $\textcircled{S}$ ,  $\textcircled{S}^1$ , Produkt,  $(CH_2)_n$ , Q,  $Q^1$ ,  $Q^2$ , r, s und n die bei den Formeln I bis XXI angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

Als feste Phase können für die erfindungsgemäßen Linker prinzipiell alle Träger, wie sie z. B. aus der Festphasen-Peptidchemie oder Nucleinsäuresynthese bekannt sind, verwendet werden. Polymere Trägermaterialien der festen Phase werden insbesondere aus der Gruppe quervernetzte Polystyrole, quervernetzte Polyacrylamide oder andere Harze, natürliche Polymere oder Silicagele ausgewählt, wobei diese polymeren Trägermaterialien zusätzlich eine Ankergruppe mit einer endständigen freien funktionellen Gruppe tragen müssen, die zur Anbindung der Substrate oder weiterer Ankergruppen (Linker) geeignet sind und dadurch die feste Phase oder den Träger zur Festphasensynthese bilden.

Das Symbol  $\textcircled{P}$  steht daher stellvertretend für das polymere Trägermaterial sowie für alle Atome der Ankergruppe der festen Phase, bis auf die endständige funktionelle Gruppe.

Als feste Phase können ebenfalls Ionenaustauscher verwendet werden, die eine zur Anbindung des erfindungsgemäßen Linkers geeignete endständige Funktionalität haben, z. B. Cl, Br,  $NH_2$ ,  $COOH$  oder  $SO_3H$ , oder die in einer dem Fachmann bekannten Weise funktionalisiert werden können, z. B. Substitution einer Hydroxylgruppe durch Cl oder Br.

Zur Gruppe der quervernetzten Polystyrole, quervernetzten Polyacrylamide oder anderen Harze zählen Polyacrylamid, Polymethacrylamid, Polyhydroxyethylmethacrylat, Polyamid, Polystyrol, (Meth)acrylat-Copolymere von z. B. (Meth)acrylsäure, (Meth)acrylsäureestern und/oder Itaconsäure, Crotonsäure, Maleinsäure oder Polyurethan-Schäume, Epoxidharze oder sonstige Copolymere.

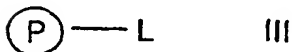
Zur Gruppe der natürlichen Polymere zählen Agarose, Cellulose, Alginat, Chitosan, Dextran, Levan, Xanthan, Collagen, X-Carrageenan, Agar, Pectin, Ramanian, Holzschnitzel, mikrokristalline Cellulose, Hexosamine oder Gelatine.

Zu der Gruppe der Silicagele gehören alle technisch hergestellten sowie die natürlichen Kiesel-Xerogele (kurz Kieselgele), wie Kieselgur oder Kieselserde.

Die Partikelgröße der festen Phase, basierend auf polymeren Trägermaterialien, wird bevorzugt im Bereich von 1  $\mu m$  bis 500  $\mu m$  verwendet. Die Partikel können in ihrer Größenverteilung homogen oder heterogen sein, bevorzugt sind homogene Partikelgrößen.

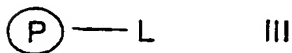
Um eine Anknüpfung des erfindungsgemäßen Linkers an die feste Phase zu ermöglichen, wird man einen Träger auswählen, der geeignet funktionalisiert ist oder in einer dem Fachmann bekannten Weise funktionalisiert werden kann (Lit.: Novabiochem – The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99).

Geeignete feste Phasen tragen als endständige funktionelle Gruppe Halogen, insbesondere Cl oder Br. Besonders geeignete feste Phasen mit einer Halogengruppe als endständige Funktionalität sind beispielsweise Merrifield resin (Chloromethylpolystyrene-divinylbenzene), Brominated PPOA resin, Brominated Wang resin, Bromo-(4-methoxyphenyl)methyl polystyrene, 4-(Bromomethyl)phenoxyethyl polystyrene, 4-(Bromomethyl)phenoxymethyl polystyrene, 4-Bromopolystyrene, 2-Chlorotrityl chloride resin, 4-Methyltrityl chloride resin, 4-Methoxytrityl chloride resin, Trityl chloride resin, NovaSyn<sup>®</sup> TG bromo resin, NovaSyn<sup>®</sup> Dichlorotrityl alcohol TG resin, Bromoacetamidomethyl NovaGel<sup>™</sup>, (Bromomethyl)phenylacetamidomethyl NovaGel<sup>™</sup>, (4-Bromophenyl)-diisopropylsilyloxymethyl polystyrene, Bromoacetic acid 2-chlorotrityl resin oder 2-Bromo-1-ethoxyethane-1-oxy NovaSyn<sup>®</sup> (Lit.: Novabiochem – The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 7–15, 17, 56 und 58). Diese Träger (feste Phasen) entsprechen der allgemeinen Formel III



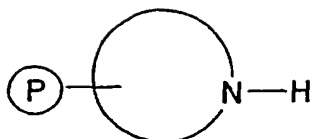
wobei L Cl oder Br bedeutet.

Geeignete feste Phasen tragen als endständige funktionelle Gruppe eine Aminogruppe. Besonders geeignete feste Phasen mit einer Aminogruppe als endständige Funktionalität sind beispielsweise N-(2-Aminoethyl)aminomethyl polystyrene, Aminomethylated polystyrene, Amino-(4-methoxyphenyl)methyl polystyrene, N-Benzylaminomethyl polystyrene, MBHA Resin (4-Methylbenzhydramine resin), N-Methylaminomethyl polystyrene, NovaSyn<sup>®</sup> TG amino resin, Aminomethyl NovaGel<sup>™</sup>, NovaSyn<sup>®</sup> TGR resin, Rink Amid NovaGel<sup>™</sup>, 4-Sulfamylbenzoyl NovaSyn<sup>®</sup> TG resin, 4-Sulfamylbenzoyl NovaGel<sup>™</sup>, Amino PEGA resin oder Rink amide PEGA resin (Lit.: Novabiochem – The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 1, 2, 18–20, 23 und 25–30) oder aminosubstituierte Tentagel-Harze (Lit.: Rapp Catalog Polymere, Price List/Order List 1997/1998, S. 2–4, 9, 12–19). Alle Fmoc-geschützten Träger, beispielsweise Rink Amide resin, Sieber Amide resin oder Weinreb AM resin (Lit.: Novabiochem – The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 21–24) sind ebenfalls geeignet, da durch Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe (Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl = Fmoc) eine Aminogruppe freigesetzt wird. Diese Träger (feste Phasen) entsprechen der allgemeinen Formel III



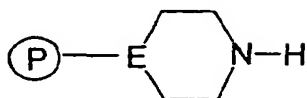
wobei L NHY und Y Wasserstoff oder Alkyl mit 1–6 C-Atomen bedeutet.

Geeignete feste Phasen tragen als endständige funktionelle Gruppe eine Piperidino- oder Piperazinogruppe. Besonders geeignete feste Phasen mit einer Piperidino- oder Piperazinogruppe als endständige Funktionalität sind beispielsweise Piperidine-4-carboxylic acid polyamine resin oder Piperazinomethyl polystyrene (Lit.: Novabiochem – The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 5 und 20). Diese Träger (feste Phasen) entsprechen der allgemeinen Formel VI oder VII



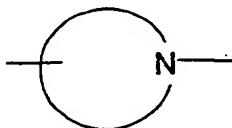
VI

oder



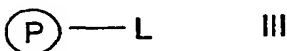
VII

worin



20 in Formel VI Piperidin-4-yl oder Piperazin-4-yl bedeutet und die feste Phase im Fall des Piperidins an ein C-Atom gebunden, im Fall des Piperazins an ein N-Atom gebunden ist, sowie E in Formel VII CH oder N bedeutet.

25 Geeignete feste Phasen tragen als endständige funktionelle Gruppe eine Carboxylgruppe. Besonders geeignete feste Phasen mit einer Carboxylgruppe als endständige Funktionalität sind beispielsweise Carboxypolystyrene HL, Carboxypolystyrene VHL oder NovaSyn® TG carboxy resin (Lit.: Novabiochem – The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 48 und 49) oder carboxylierte Tentagels (Lit.: Rapp Catalog Polymers, Price List/Order List 1997/1998, S. 2-4, 9, 12-19). Diese Träger (feste Phasen) entsprechen der allgemeinen Formel III



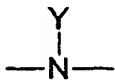
worin L COOH bedeutet.

35 Alle CHO-funktionalisierten Träger (Lit.: Novabiochem – The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 4347) sind ebenfalls geeignet, da durch Oxidation der Aldehydgruppe eine Carboxylgruppe entsteht.

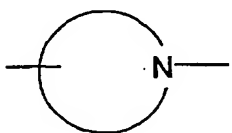
Alle OH-funktionalisierten Träger, beispielsweise das Wang resin (Lit.: Novabiochem – The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 3042), sind ebenfalls geeignet, da die Hydroxygruppe durch Substitution in z. B. eine Halogen-Gruppe oder eine CH<sub>2</sub>OH-Gruppe durch Oxidation in eine Carboxylgruppe in einer dem Fachmann bekannten Weise umgewandelt werden kann.

40 Bevorzugt werden die festen Phasen Merrifield resin, Aminomethylated polystyrene, Carboxypolystyrene, Piperzino-methyl polystyrene, NovaSyn® TGR resin, Aminomethyl NovaGel™, Amino PEGA resin, Brominated Wang resin, NovaSyn® TG bromo resin oder carboxylierte Tentagels, besonders bevorzugt werden Merrifield resin, Aminomethylated polystyrene, Carboxypolystyrene oder Piperazinomethyl polystyrene eingesetzt.

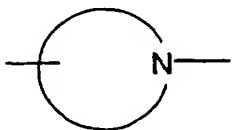
⑤ bedeutet



50 ein offenkettiges Diamin  
oder

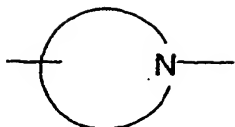


wobei Y H oder A ist und A eine der nachfolgend angegebenen Bedeutungen hat und



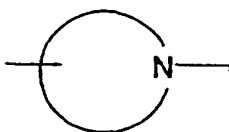
65 einen fünf-, sechs-, sieben- oder achtgliedrigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen ist, wobei die feste Phase an ein C- oder N-Atom gebunden und (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> an ein N-Atom gebunden vorliegt.





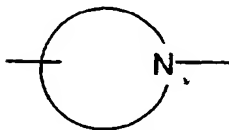
ist insbesondere Pyrrolidin-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4- oder 5-Position des Rings gebunden ist, Pyrrolidin-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4- oder 5-Position des Rings gebunden ist, Piperidin-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Position des Rings gebunden ist, Hexahydropyridazin-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Position des Rings gebunden ist, Piperazin-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Position des Rings gebunden ist, Azepan-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Position des Rings gebunden ist, [1,2]Diazepan-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Position des Rings gebunden ist, [1,4]Diazepan-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Position des Rings gebunden ist, Azocan-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Position des Rings gebunden ist, [1,2]Diazocan-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Position des Rings gebunden ist, [1,4]Diazocan-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Position des Rings gebunden ist, oder [1,5]Diazocan-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Position des Rings gebunden ist.

Besonders bevorzugt für



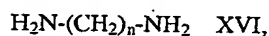
ist Piperidin-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Position des Rings gebunden ist oder Piperazin-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Position des Rings gebunden ist; ganz besonders bevorzugt ist Piperidin-1-yl, wobei die feste Phase an 4-Position des Rings gebunden ist oder Piperazin-1-yl, wobei die feste Phase an 4-Position des Rings gebunden ist.

Der N-haltige Heterocycclus



kann durch chemische Reaktion an eine feste Phase gebunden werden, er kann jedoch ebenfalls schon Bestandteil der Ankergruppe der gewählten festen Phase sein, beispielsweise in der käuflich zu erwerbenden festen Phase Piperazinomethyl Polystyrol (Lit.: Novabiochem – The Combinatorial Chemistry Catalog, March 99, S. 20).

Offenkettiges Diamin in Anspruch 2 bedeutet vorzugsweise ein Diamin der Formel XVI



wobei  $(\text{CH}_2)_n$  eine der nachstehend beschriebenen bevorzugten und besonders bevorzugten Bedeutungen hat. Besonders bevorzugte Ausführungsformen eines offenkettigen Diamins sind Ethan-1,2-diamin, Propan-1,3-diamin, Butan-1,4-diamin oder Pentan-1,5-diamin. Es sind ferner alle weiteren offenkettigen Diamine geeignet, die nicht der Formel XVI entsprechen, die jedoch eine Diaminstruktur besitzen, beispielsweise 4-Aminomethyl-benzylamin, 3-Aminomethyl-benzylamin, C-(4-Aminomethyl-cyclohexyl)-methylamin oder C-(3-Aminomethyl-cyclohexyl)-methylamin.

In den vorstehenden Formeln bedeutet A Alkyl, ist linear oder verzweigt, und hat 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

Bevorzugt für A ist Methyl, Ethyl oder Isopropyl; besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl; ganz besonders bevorzugt Methyl.

$(\text{CH}_2)_n$  steht vorzugsweise für Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen oder Pentylen,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$  zwischen X (Silicium oder Germanium) und Stickstoff (N). Besonders bevorzugt ist Methylen, Ethylen oder Propylen; ganz besonders bevorzugt Methylen oder Propylen.

Cycloalkyl hat vorzugsweise 3–7 C-Atome und steht bevorzugt für Cyclopropyl, Cyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Butyl-1-methylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl oder 2-Ethyl-1-methylcyclopropyl. Besonders bevorzugt ist Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Cycloalkyl bedeutet auch verzweigte oder unverzweigte Cycloalkyl enthaltende Alkylketten mit 3–20 C-Atomen in der Kette, wie nachfolgend für A<sup>1</sup> definiert und 3 bis 7 C-Atomen im Ring, wie zuvor beschrieben.

Cycloalkenyl bedeutet verzweigte oder unverzweigte Cycloalkyl enthaltende Alkenylketten mit 3–20 C-Atomen in der Kette, wie nachfolgend für Alkenyl definiert und 3 bis 7 C-Atomen im Ring, wie zuvor beschrieben.

Y bedeutet H oder A, wobei A eine der zuvor beschriebenen Bedeutungen hat. Y ist bevorzugt Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, ganz besonders bevorzugt Wasserstoff.

E bedeutet N oder CH, besonders bevorzugt N.

X bedeutet Si oder Ge, besonders bevorzugt Si.

R bedeutet A, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Ar, wobei A, Cycloalkyl und Cycloalkenyl eine der zuvor beschriebenen Bedeutungen und Ar eine der nachfolgend beschriebenen Bedeutungen haben. R ist besonders bevorzugt A oder Phenyl.

Substr oder auch Substrat bedeutet allgemein einen Substituenten, der an der festen Phase durch eine oder mehrere chemische Reaktionen in ein Zielmolekül umgewandelt wird. Gewerblich wichtige Substrate sind z. B. Vorstufen von Pharma- oder Pflanzenschutzwirkstoffen.

Substr bedeutet insbesondere A<sup>1</sup>, Alkenyl mit 3–20 C-Atomen, Alkynyl mit 3–6 C-Atomen, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, OA<sup>1</sup>, Ar, Het oder Monosaccharide, die über eine Alkylkette (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> mit s gleich 1, 2 oder 3 an X gebunden sind, wobei A<sup>1</sup>, Alkenyl mit 3–20 C-Atomen, Alkynyl mit 3–6 C-Atomen oder Cycloalkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, OA, COOH, COOA, Hal, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub> substituiert sein können.

Die Anknüpfung der Monosaccharide an X kann z. B. durch Reaktion eines Allylgeschützten Monosaccharids mit der entsprechenden Silicium- oder Germanium-Verbindung und anschließender Hydrierung der Doppelbindung erfolgen.

Substr ist besonders bevorzugt Ar, wobei die Reaktionen an der festen Phase sowohl am Ringsystem als auch an einer Seitenkette des Ringsystems stattfinden können; ganz besonders bevorzugt für Substr ist unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch OA, NO<sub>2</sub> oder Hal substituiertes Phenyl oder Biphenyl.

Monosaccharide sind beispielsweise Glucose, Galactose, Mannose, Fructose, Fucose, N-Acetyl-D-Glucosamin, Neuraminsäure oder Sialinsäure.

A<sup>1</sup> bedeutet Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 oder 20 C-Atomen, wobei die Alkylkette linear oder verzweigt sein kann. A<sup>1</sup> steht insbesondere für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 1-, 2- oder 3-Methylpropyl, n-Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl, n-Tridecyl, n-Tetradecyl, n-Pentadecyl, n-Hexadecyl, n-Heptadecyl, n-Octadecyl, n-Nonadecyl oder n-Eicosyl, wobei die bevorzugten Alkylketten gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, OA, COOH, COOA, Hal, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub> substituiert sein können.

Alkenyl mit 3–20 C-Atomen bedeutet Alkenyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 oder 20 C-Atomen, wobei die Alkenylkette linear oder verzweigt sein kann, mit der Bedingung, daß mindestens eine CH<sub>2</sub>-Gruppe der Alkenylkette an X gebunden ist. Beispielsweise ist Alkenyl Allyl, Isopropenyl, But-2- oder 3-enyl, Pent-2-, -3- oder -4-enyl, 1-, 2- oder 3-Methylbut-2-enyl, 1-, 2- oder 3-Methylbut-3-enyl, 1,1- oder 1,2-Dimethylprop-2-enyl, 1-Ethylprop-2-enyl, Hex-2-, -3-, -4- oder -5-enyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpent-2-enyl, 1-, 2-, 3-, 4-Methylpent-3-enyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpent-4-enyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbut-2-enyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbut-3-enyl, 1-Ethylbut-2-enyl, 1-Ethylbut-3-enyl, 2-Ethylbut-2-enyl, 2-Ethylbut-3-enyl, 1,1,2-Trimethylprop-2-enyl, 1-Ethyl-1-methylprop-2-enyl, 1-Ethyl-2-methylprop-2-enyl, Hept-2-, -3-, -4-, -5- oder -6-enyl, Oct-2-, -3-, -4-, -5-, -6- oder -7-enyl, Non-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-enyl, Dec-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-, -8- oder -9-enyl, Undec-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-, -8-, -9- oder -10-enyl, Dodec-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-, -8-, -9-, -10- oder -11-enyl, Tridec-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-, -8-, -9-, -10-, -11- oder -12-enyl, Tetradec-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-, -8-, -9-, -10-, -11-, -12- oder 13-enyl, Pentadec-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-, -8-, -9-, -10-, -11-, -12-, -13- oder -14-enyl, Hexadec-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-, -8-, -9-, -10-, -11-, -12-, -13-, -14- oder -15-enyl, Heptadec-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-, -8-, -9-, -10-, -11-, -12-, -13-, -14-, -15- oder -16-enyl, Octadec-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-, -8-, -9-, -10-, -11-, -12-, -13-, -14-, -15-, -16- oder 17-enyl, Nonadec-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-, -8-, -9-, -10-, -11-, -12-, -13-, -14-, -15-, -16-, -17- oder 18-enyl oder Eicos-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-, -8-, -9-, -10-, -11-, -12-, -13-, -14-, -15-, -16-, -17-, -18- oder -19-enyl, wobei die bevorzugten Alkenylketten gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, OA, COOH, COOA, Hal, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub> substituiert sein können.

Alkynyl mit 3–6 C-Atomen bedeutet Alkynyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, wobei die Alkenylkette linear oder verzweigt sein kann mit der Bedingung, daß mindestens eine CH<sub>2</sub>-Gruppe der Alkynylkette an X gebunden ist. Beispielsweise ist Alkynyl Prop-2-ynyl, n-But-2-ynyl, n-But-3-ynyl, n-Pent-2-, -3-, -4-ynyl, 1-Methylbut-2-ynyl, 2-Methylbut-2-ynyl, 2-Methylbut-3-ynyl, n-Hex-2-, -3-, -4- oder -5-ynyl, 1-Methylpent-2-, -3-, -4-ynyl, 2-Methylpent-2-, -3-, -4-ynyl, wobei die bevorzugten Alkynylketten gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch OH, OA, COOH, COOA, Hal, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub> substituiert sein können.

OA<sup>1</sup> bedeutet Alkoxy, wobei A<sup>1</sup> wie zuvor definiert ist.

Ar bedeutet Aryl, insbesondere unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH, OA, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COOA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONHA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONA<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COA, S(O)<sub>m</sub>A oder S(O)<sub>m</sub>Ar substituiertes Phenyl, Naphthyl, Anthryl oder Biphenyl, wobei A eine der zuvor beschriebenen Bedeutungen hat und r, m und Ar die nachfolgend beschriebenen Bedeutungen haben.

Ar ist bevorzugt Phenyl, vorzugsweise – wie angegeben – monosubstituiertes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Methylphenyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)phenyl, o-, m- oder p-Sulfonamoylphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Phenoxyphenyl, o-, m- oder p-(Phenylmethoxy)phenyl, o-, m-, p-(Trifluormethyl)phenyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Iodphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-(Carboxymethyl)phenyl, o-, m- oder p-(Carboxyethyl)phenyl, o-, m- oder p-(Carboxypropyl)phenyl, o-, m- oder p-(Carboxybutyl)phenyl, o-, m- oder p-(Carboxypentyl)phenyl, o-, m- oder p-(Carboxyhexyl)phenyl, o-, m- oder p-(Carboxyheptyl)phenyl, o-, m- oder p-(Carboxyocetyl)phenyl, o-, m- oder p-(Carboxynonyl)phenyl oder o-, m- oder p-(Carboxydecyl)phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dihydroxyphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Di-

chlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 3-Chlor-2-methyl-, 4-Chlor-2-methyl-, 5-Chlor-2-methyl-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 4-Chlor-3-methylphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 3-Brom-2-methyl-, 4-Brom-2-methyl-, 5-Brom-2-methyl-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 4-Brom-3-methylphenyl, 2-Iod-3-methyl-, 2-Iod-4-methyl-, 2-Iod-5-methyl-, 2-Iod-6-methyl-, 3-Iod-2-methyl-, 4-Iod-2-methyl- oder 5-Iod-2-methyl-, 3-Chlor-4-iod-phenyl, 3-Iod-5-methylphenyl, 4-Iod-3-methylphenyl, 2-Chlor-3-methoxy-, 2-Chlor-4-methoxy-, 2-Chlor-5-methoxy-, 2-Chlor-6-methoxy-, 3-Chlor-2-methoxy-, 4-Chlor-2-methoxy-, 5-Chlor-2-methoxy-, 3-Chlor-4-methoxy-, 3-Chlor-5-methoxy- oder 4-Chlor-3-methoxyphenyl, 2-Chlor-3-hydroxy-, 2-Chlor-4-hydroxy-, 2-Chlor-5-hydroxy-, 2-Chlor-6-hydroxy-, 3-Chlor-2-hydroxy-, 4-Chlor-2-hydroxy-, 5-Chlor-2-hydroxy-, 3-Chlor-4-hydroxy-, 3-Chlor-5-hydroxy- oder 4-Chlor-3-hydroxyphenyl, 3-Fluor-4-methoxy oder 4-Fluor-3-methoxyphenyl, 2-Chlor-3-fluor-, 2-Chlor-4-fluor-, 2-Chlor-5-fluor-, 2-Chlor-6-fluor-, 2-Fluor-3-chlor-, 2-Fluor-4-chlor-, 2-Fluor-5-chlor-, 3-Chlor-4-fluor-, 3-Chlor-5-fluor- oder 4-Chlor-3-fluor-phenyl, 2-Fluor-3-methyl-, 2-Fluor-4-methyl-, 2-Fluor-5-methyl-, 2-Fluor-6-methyl-, 3-Fluor-2-methyl-, 4-Fluor-2-methyl-4-fluor-, 5-Fluor-2-methyl-, 3-Fluor-4-methyl-, 3-Fluor-5-methyl- oder 4-Fluor-3-methylphenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl.

Ferner aber auch bevorzugt unsubstituiertes Biphenyl – wie angegeben – oder auch monosubstituiertes Biphenyl, im einzelnen bevorzugt Biphenyl-4-yl oder Biphenyl-3-yl, 2'-Methylbiphenyl-4-yl, 3'-Methylbiphenyl-4-yl, 4'-Methylbiphenyl-4-yl, 2'-Methylbiphenyl-3-yl, 3'-Methylbiphenyl-3-yl, 4'-Methylbiphenyl-3-yl, 2-Methylbiphenyl-4-yl, 3-Methylbiphenyl-4-yl, 2-Methylbiphenyl-3-yl, 4-Methylbiphenyl-3-yl, 2'-tert.-Butylbiphenyl-4-yl, 3'-tert.-Butylbiphenyl-4-yl, 4'-tert.-Butylbiphenyl-4-yl, 3-tert.-Butylbiphenyl-3-yl, 2'-tert.-Butylbiphenyl-3-yl, 4'-tert.-Butylbiphenyl-3-yl, 2-tert.-Butylbiphenyl-4-yl, 3-tert.-Butylbiphenyl-3-yl, 2'-tert.-Butylbiphenyl-3-yl, 4'-tert.-Butylbiphenyl-3-yl, 2'-Isopropylbiphenyl-4-yl, 3'-Isopropylbiphenyl-4-yl, 4'-Isopropylbiphenyl-4-yl, 2'-Isopropylbiphenyl-3-yl, 3'-Isopropylbiphenyl-3-yl, 4'-Isopropylbiphenyl-3-yl, 2-Isopropylbiphenyl-4-yl, 3-Isopropylbiphenyl-4-yl, 2-Isopropylbiphenyl-3-yl, 4-Isopropylbiphenyl-3-yl, 2'-Fluorbiphenyl-4-yl, 3'-Fluorbiphenyl-4-yl, 4'-Fluorbiphenyl-4-yl, 2'-Fluorbiphenyl-3-yl, 3'-Fluorbiphenyl-3-yl, 4'-Fluorbiphenyl-3-yl, 2-Fluorbiphenyl-4-yl, 3-Fluorbiphenyl-4-yl, 2-Fluorbiphenyl-3-yl, 4-Fluorbiphenyl-3-yl, 2'-Methoxybiphenyl-4-yl, 3'-Methoxybiphenyl-4-yl, 4'-Methoxybiphenyl-4-yl, 2'-Methoxybiphenyl-3-yl, 3'-Methoxybiphenyl-3-yl, 4'-Methoxybiphenyl-3-yl, 2-Methoxybiphenyl-4-yl, 3-Methoxybiphenyl-4-yl, 2-Methoxybiphenyl-3-yl, 4-Methoxybiphenyl-3-yl, 2'-Nitrobiphenyl-4-yl, 3'-Nitrobiphenyl-4-yl, 4'-Nitrobiphenyl-4-yl, 2'-Nitrobiphenyl-3-yl, 3'-Nitrobiphenyl-3-yl, 4'-Nitrobiphenyl-3-yl, 2-Nitrobiphenyl-4-yl, 3-Nitrobiphenyl-4-yl, 2-Nitrobiphenyl-3-yl, 4-Nitrobiphenyl-3-yl, 2'-Trifluormethylbiphenyl-4-yl, 3'-Trifluormethylbiphenyl-4-yl, 4'-Trifluormethylbiphenyl-4-yl, 2'-Trifluormethylbiphenyl-3-yl, 3'-Trifluormethylbiphenyl-3-yl, 4'-Trifluormethylbiphenyl-3-yl, 2-Trifluormethylbiphenyl-4-yl, 3-Trifluormethylbiphenyl-4-yl, 2-Trifluormethylbiphenyl-3-yl, 4-Trifluormethylbiphenyl-3-yl, 2'-Trifluormethoxybiphenyl-4-yl, 3'-Trifluormethoxybiphenyl-4-yl, 4'-Trifluormethoxybiphenyl-4-yl, 2'-Trifluormethoxybiphenyl-3-yl, 3'-Trifluormethoxybiphenyl-3-yl, 4'-Trifluormethoxybiphenyl-3-yl, 2-Trifluormethoxybiphenyl-4-yl, 3-Trifluormethoxybiphenyl-4-yl, 2-Trifluormethoxybiphenyl-3-yl, 4-Trifluormethoxybiphenyl-3-yl, weiter bevorzugt disubstituierte Biphenyle, wie 2'-Methyl-3'-nitro-biphenyl-4-yl, 2'-Methyl-4'-nitro-biphenyl-4-yl, 2'-Methyl-5'-nitro-biphenyl-4-yl, 2'-Methyl-6'-nitro-biphenyl-4-yl, 3'-Methyl-2'-nitro-biphenyl-4-yl, 3'-Methyl-4'-nitro-biphenyl-4-yl, 3'-Methyl-5'-nitro-biphenyl-4-yl, 3'-Methyl-6'-nitro-biphenyl-4-yl, 4'-Methyl-2'-nitro-biphenyl-4-yl, 4'-Methyl-3'-nitro-biphenyl-4-yl, 4'-Methyl-5'-nitro-biphenyl-4-yl, 4'-Methyl-6'-nitro-biphenyl-4-yl, 2'-Methyl-3'-nitro-biphenyl-3-yl, 2'-Methyl-4'-nitro-biphenyl-3-yl, 2'-Methyl-5'-nitro-biphenyl-3-yl, 2'-Methyl-6'-nitro-biphenyl-3-yl, 3'-Methyl-2'-nitro-biphenyl-3-yl, 3'-Methyl-4'-nitro-biphenyl-3-yl, 3'-Methyl-5'-nitro-biphenyl-3-yl, 3'-Methyl-6'-nitro-biphenyl-3-yl, 4'-Methyl-2'-nitro-biphenyl-3-yl, 4'-Methyl-3'-nitro-biphenyl-3-yl, 4'-Methyl-5'-nitro-biphenyl-3-yl, 4'-Methyl-6'-nitro-biphenyl-3-yl, 2'-Methoxy-2-methyl-biphenyl-4-yl, 4'-Methoxy-2-methyl-biphenyl-4-yl, 2'-Chlor-3'-fluor-biphenyl-4-yl, 2'-Chlor-4'-fluor-biphenyl-4-yl, 2'-Chlor-5'-fluor-biphenyl-4-yl, 2'-Chlor-6'-fluor-biphenyl-4-yl, 3'-Chlor-2'-fluor-biphenyl-4-yl, 3'-Chlor-4'-fluor-biphenyl-4-yl, 3'-Chlor-5'-fluor-biphenyl-4-yl, 3'-Chlor-6'-fluor-biphenyl-4-yl, 4'-Chlor-2'-fluor-biphenyl-4-yl, 4'-Chlor-3'-fluor-biphenyl-4-yl, 4'-Chlor-5'-fluor-biphenyl-4-yl, 4'-Chlor-6'-fluor-biphenyl-4-yl, 2'-Chlor-3'-fluor-biphenyl-3-yl, 2'-Chlor-4'-fluor-biphenyl-3-yl, 2'-Chlor-5'-fluor-biphenyl-3-yl, 2'-Chlor-6'-fluor-biphenyl-3-yl, 3'-Chlor-2'-fluor-biphenyl-3-yl, 3'-Chlor-4'-fluor-biphenyl-3-yl, 3'-Chlor-5'-fluor-biphenyl-3-yl, 3'-Chlor-6'-fluor-biphenyl-3-yl, 4'-Chlor-2'-fluor-biphenyl-3-yl, 4'-Chlor-3'-fluor-biphenyl-3-yl, (2',3'-Dimethoxy)biphenyl-4-yl, (2',4'-Dimethoxy)biphenyl-4-yl, (2',5'-Dimethoxy)biphenyl-4-yl, (2',6'-Dimethoxy)biphenyl-4-yl, (2',3'-Dimethoxy)biphenyl-3-yl, (2',4'-Dimethoxy)biphenyl-3-yl, (2',5'-Dimethoxy)biphenyl-3-yl, (2',6'-Dimethoxy)biphenyl-3-yl, (3',4'-Dimethoxy)biphenyl-4-yl, (3',5'-Dimethoxy)biphenyl-4-yl, (3',6'-Dimethoxy)biphenyl-4-yl, (2',3'-Di(trifluormethyl))biphenyl-4-yl, (2',4'-Di(trifluormethyl))biphenyl-4-yl, (2',5'-Di(trifluormethyl))biphenyl-4-yl, (2',6'-Di(trifluormethyl))biphenyl-4-yl, (3',4'-Di(trifluormethyl))biphenyl-4-yl, (3',5'-Di(trifluormethyl))biphenyl-4-yl, (3',6'-Di(trifluormethyl))biphenyl-4-yl, (2',3'-Di(trifluormethyl))biphenyl-3-yl, (2',4'-Di(trifluormethyl))biphenyl-3-yl, (2',5'-Di(trifluormethyl))biphenyl-3-yl, (2',6'-Di(trifluormethyl))biphenyl-3-yl, (3',4'-Di(trifluormethyl))biphenyl-3-yl, (3',5'-Di(trifluormethyl))biphenyl-3-yl, (3',6'-Di(trifluormethyl))biphenyl-3-yl, (2,2'-Dimethyl)biphenyl-4-yl, (2,3'-Dimethyl)biphenyl-4-yl, (2,4'-Dimethyl)biphenyl-4-yl, (2,2'-dimethyl)biphenyl-3-yl, (2,3'-dimethyl)biphenyl-3-yl oder (2,4'-Dimethyl)biphenyl-3-yl.

Ferner aber auch bevorzugt unsubstituiertes Naphthyl – wie angegeben – oder auch monosubstituiertes Naphthyl, im einzelnen bevorzugt Naphthalin-1-yl, Naphthalin-2-yl oder 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Methyl-naphthalin-1-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Ethyl-naphthalin-1-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chlor-naphthalin-1-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Fluor-naphthalin-1-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Brom-naphthalin-1-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Nitro-naphthalin-1-yl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Carboxy-naphthalin-1-yl oder 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Amino-naphthalin-1-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Methyl-naphthalin-2-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Ethyl-naphthalin-2-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chlor-naphthalin-2-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Fluor-naphthalin-2-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Brom-naphthalin-2-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Nitro-naphthalin-2-yl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Carboxy-naphthalin-2-yl oder 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Amino-naphthalin-2-yl oder auch unsubstituiertes Anthryl.

Besonders bevorzugt bedeutet Ar p-Bromphenyl, o-Bromanisyl, 4'-Fluorbiphenyl-4-yl oder 4'-Nitrobiphenyl-4-yl.

Het bedeutet einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COOA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONHA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONA<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COA, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>,

NHA oder  $\text{NA}_2$  substituiert sein kann.

Het ist vorzugsweise substituiertes oder unsubstituiertes 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Pyrrolyl, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-4- oder -5-yl, 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-1H-Indolyl, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 9-Acridinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl. Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Het kann also auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-2- oder -3-pyrrolyl, Tetrahydro-2- oder 4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4-, -5-, -6- oder -7-1H-indolyl, 2,3-Dihydro-3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Azepanyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 2-, 3- oder 4-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolinyl. Alle zuvor beschriebenen Heterocyclen sind vorzugsweise durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Phenylloxy, Benzyloxy, Phenethylloxy, Naphthylloxy, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Nitro, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Carbamoyl, Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl, Methylsulfamoyl, Ethylsulfamoyl, Propylsulfamoyl, Butylsulfamoyl, Phenylsulfamoyl, (4-Methylphenyl)sulfamoyl oder Cyano substituiert, wobei A eine der zuvor beschriebenen Bedeutungen hat.

$(\text{CH}_2)_r$  bedeutet eine Alkylenkette, wobei r 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 bedeutet, wobei ein oder mehrere  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  Gruppen durch  $-\text{CH}=\text{CH}-$  oder  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  ersetzt sein können.

r ist bevorzugt 1, 2 oder 3.

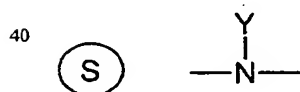
Hal bedeutet F, Cl, Br oder I, insbesondere Cl oder Br.

n bedeutet 1, 2, 3, 4 oder 5, wobei n bevorzugt 1 oder 3 ist.

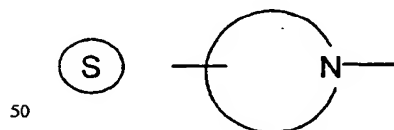
m bedeutet 1, 2 oder 3, wobei m bevorzugt 1 ist.

s bedeutet 1, 2 oder 3.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Linker der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Linkern können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ig ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch in Ia



ist,  
in Ib



ist,  
in Ic

Ⓢ ein offenkettiges Diamin ist,

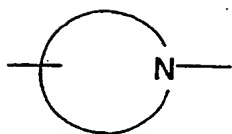
in Id

Ⓟ eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

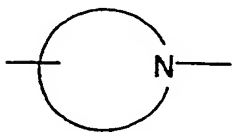


ein offenkettiges Diamin oder

65



Y H,



einen fünf-, sechs-, sieben- oder achtegliedrigen gesättigten Heterocyclen mit 1 oder 2 N-Atomen, wobei die feste Phase an ein C- oder N-Atom gebunden und  $(CH_2)_n$  an ein N-Atom gebunden ist,  
 $(CH_2)_n$  eine Alkylkette mit n C-Atomen, wobei 1 oder 2  $CH_2$ -Gruppen durch O ersetzt sein können, wobei an X immer eine  $CH_2$ -Gruppe gebunden sein muß, oder eine oder zwei  $-CH_2-CH_2$ -Gruppen durch  $-CH=CH-$  oder  $-C\equiv C-$  ersetzt sein können,

X Si,

R A oder Phenyl,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Substr Ar,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH, OA,  $CF_3$ ,  $NH_2$ , NHA,  $NA_2$ ,  $NO_2$ , CN, Hal,  $-(CH_2)_r-$  COOH,  $-(CH_2)_r-COOA$ ,  $-(CH_2)_r-CONH_2$ ,  $-(CH_2)_r-CONHA$ ,  $-(COH_2)_r-CONA_2$ ,  $-(CH_2)_r-COA$ ,  $-(CH_2)_r-COAr$ ,  $S(O)_m A$  oder  $S(O)_m Ar$  substituiertes Phenyl, Naphthyl, Anthryl oder Biphenyl,  
 $(CH_2)_r$  eine Alkylkette,

Hal F, Cl oder Br,

n 1 oder 3,

m 0 oder 2,

r 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10

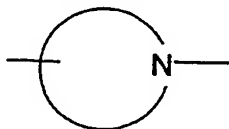
bedeutet;

in Ie

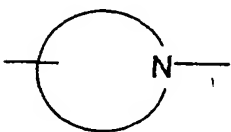
Ⓟ eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,



ein offenkettiges Diamin oder



Y H,



einen fünf-, sechs-, sieben- oder achtegliedrigen gesättigten Heterocyclen mit 1 oder 2 N-Atomen, wobei die feste Phase an ein C- oder N-Atom gebunden und  $(CH_2)_n$  an ein N-Atom gebunden ist,  
 $(CH_2)_n$  eine Alkylkette mit n C-Atomen, wobei 1 oder 2  $CH_2$ -Gruppen durch O ersetzt sein können, wobei an X immer eine  $CH_2$ -Gruppe gebunden sein muß, oder eine oder zwei  $-CH_2-CH_2$ -Gruppen durch  $-CH=CH-$  oder  $-C\equiv C-$  ersetzt sein können,

X Si,

R A oder Phenyl,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Substr Ar,

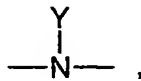
Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch OA,  $NO_2$  oder Hal substituiertes Phenyl oder Biphenyl,  
Hal F, Cl oder Br,

n 1 oder 3

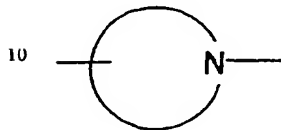
bedeutet;

in If

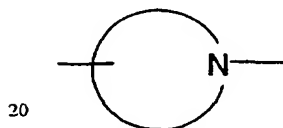
(P) eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,



ein offenkettiges Diamin oder



15 Y H,



Piperidin-1-yl, wobei die feste Phase an 4-Position des Rings gebunden ist, oder Piperazin-1-yl, wobei die feste Phase an 4-Position des Rings gebunden ist,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> eine Alkylkette mit n C-Atomen, wobei 1 oder 2 CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O ersetzt sein können, wobei an X immer eine CH<sub>2</sub>-Gruppe gebunden sein muß, oder eine oder zwei -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein können,

X Si,

R A oder Phenyl,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

30 Substr Ar,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch OA, NO<sub>2</sub> oder Hal substituiertes Phenyl oder Biphenyl,

Hal F, Cl oder Br,

n 1 oder 3

bedeutet;

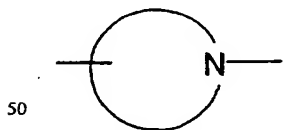
35 in Ig

(P) Merrifield resin, Aminomethylated polystyrene, Carboxylpolystyrene oder Piperazinomethyl polystyrene ohne endständige Gruppe bedeutet,

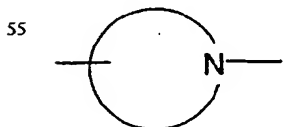


ein offenkettiges Diamin der Formel XVI

45 H<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> XVI oder



Y H,



60 Piperidin-1-yl, wobei die feste Phase an 4-Position des Rings gebunden ist, oder Piperazin-1-yl, wobei die feste Phase an 4-Position des Rings gebunden ist,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> Methylen oder Propylen,

X Si,

R A oder Phenyl,

65 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Substr Ar,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch OA, NO<sub>2</sub> oder Hal substituiertes Phenyl oder Biphenyl,

Hal F, Cl oder Br,

n 1 oder 3,  
s 1, 2 oder 3  
bedeutet.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Linker der Formel II, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Linkern können durch die folgenden Teilformeln IIa bis IId ausgedrückt werden, die der Formel II entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel II angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

In IIa E N bedeutet,  
in IIb E CH bedeutet,  
in IIb

Ⓟ eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,  
E N,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> eine Alkylkette mit n C-Atomen, wobei 1 oder 2 CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O ersetzt sein können, wobei an X immer eine CH<sub>2</sub>-Gruppe gebunden sein muß, oder eine oder zwei -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein können,

X Si,

R A oder Phenyl,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Substr Ar,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch OA, NO<sub>2</sub> oder Hal substituiertes Phenyl oder Biphenyl,  
Hal F, Cl oder Br,

n 1, 2, 3, 4 oder 5

bedeutet;

in II d

Ⓟ Merrifield resin, Aminomethylated polystyrene, Carboxylpolystyrene oder Piperazinomethyl polystyrene ohne endständige Gruppe bedeutet,

E N,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> Methylen oder Propylen,

X Si,

R A oder Phenyl,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Substr Ar,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch OA, NO<sub>2</sub> oder Hal substituiertes Phenyl oder Biphenyl,  
Hal F, Cl oder Br,

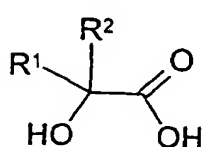
n 1 oder 3

bedeutet.

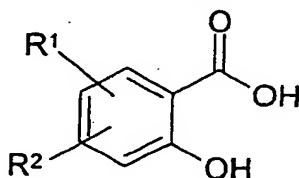
Gegenstand der Erfindung sind auch Silicium- oder Germanium-haltige "traceless" Linker, wie zuvor beschrieben, dadurch gekennzeichnet, daß der Linker durch Reaktion mit einem Abspaltungsreagenz, ausgewählt aus der Gruppe Diol, 2-Hydroxycarbonsäure, Salicylsäure, 2-Hydroxyketon, welches dem Tautomer des entsprechenden cis-Ethen-1,2-diols entspricht, oder Hydroxamsäure, welche dem Tautomer der entsprechenden Hydroximsäure mit 1,2-Diol-Funktion entspricht, unter Ausbildung eines Zwitterions vom an der Festphase synthetisierten Zielmolekül abgespalten wird. Besonders bevorzugt wird ein Diol als Abspaltungsreagenz eingesetzt.

Diol bedeutet unsubstituierte oder substituierte aliphatische oder aromatische Diole mit vicinal angeordneten Hydroxygruppen, insbesondere ein-, zwei- oder mehrfach durch NO<sub>2</sub> oder Hal substituiertes Brenzcatechin (1,2-Dihydroxybenzol) oder unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder mehrfach durch NO<sub>2</sub>, Hal substituiertes 2,3-Dihydroxynaphthalin. Ganz besonders bevorzugt wird Brenzcatechin, 3-, 4-, 5- oder 6-Nitro-1,2-dihydroxybenzol, 3,4-, 3,5- oder 3,6-Dinitro-1,2-dihydroxybenzol, 3,4,5,6-Tetrabrom-1,2-dihydroxybenzol oder 3,4,5,6-Tetrachlor-1,2-dihydroxybenzol sowie 2,3-Dihydroxynaphthalin eingesetzt.

2-Hydroxycarbonsäuren sind Verbindungen der Formel XIII oder XVIII



XIII oder



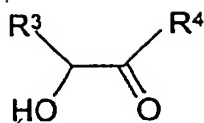
XVIII

worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils unabhängig voneinander H, A, Ar, Het oder CH<sub>2</sub>-COOH bedeuten können. A, Ar und Het haben die zuvor beschriebenen Bedeutungen.

Bevorzugt werden insbesondere Glycolsäure, 2-Hydroxyisobuttersäure, Benzilsäure, Zitronensäure, Mandelsäure, Milchsäure oder Salicylsäure eingesetzt.

Ebenfalls als Abspaltungsreagenz geeignet und im weitesten Sinne als 2-Hydroxycarbonsäure aufzufassen ist die meso-, D- oder L-Weinsäure.

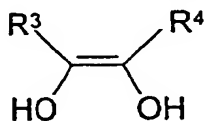
2-Hydroxyketone sind Verbindungen der Formel XIV



XIV

worin  $\text{R}^3$  H, A, Ar oder Het und  $\text{R}^4$  A, Ar oder Het bedeuten kann, wobei A, Ar oder Het eine der zuvor beschriebenen Bedeutungen haben.

Die tautomere Form der Verbindungen der Formel XIV entspricht der Formel XIX

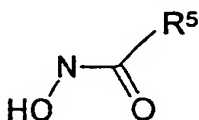


XIX

wobei  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  eine der zuvor für Formel XIV angegebenen Bedeutungen haben.

Besonders bevorzugt wird 2-Hydroxy-1,2-diphenylethanon (Benzoin) eingesetzt.

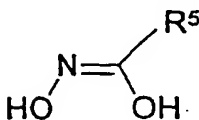
Hydroxamsäuren sind Verbindungen der Formel XV



XV

worin  $\text{R}^5$  A, Ar oder Het bedeuten kann und A, Ar oder Het eine der zuvor beschriebenen Bedeutungen haben.

Die tautomere Form der Verbindungen der Formel XV entspricht der Formel XX



XX

wobei  $\text{R}^5$  eine der zuvor für Formel XV angegebene Bedeutung hat.

Besonders bevorzugt wird Acetohydroxamsäure oder Benzohydroxamsäure eingesetzt.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Linker in der Festphasensynthese.

Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formel II in der Festphasensynthese.

Die Linker der Formel I oder Formel II und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Herstellung der Silicium- oder Germaniumverbindungen der Formel IV oder V erfolgt analog zu literaturbekannten Methoden (Lit.: R. Tacke et al. Z. Naturforsch. 1993, 48b, 1693 1706, R. Tacke et al. Liebigs Ann. Chem. 1983, 922-930, R. Tacke et al. Chem. Ber. 1993, 126, 851-861).

Linker der Formel I werden vorzugsweise durch Kupplung der festen Phase der Formel III, die als endständige Gruppe ein Halogen trägt, mit Verbindungen der Formel IV, worin Y, A, R, X,  $(\text{CH}_2)_n$ , Substr und n die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, analog zu einer Substitution unter Standardbedingungen in einem inerten Lösungsmittel hergestellt. Vorzugsweise arbeitet man bei Reaktionstemperaturen zwischen 0 und 80° bei Normaldruck unter Inertgasatmosphäre.

Inertgase sind alle Gase, die nicht in die Reaktion eingreifen, insbesondere Stickstoff oder Argon.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glycolether wie Ethylenglycolmonomethylether oder Ethylenglycoldimethylether (Methylglycol oder Ethylglycol), Ethylenglycoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP), Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Linker der Formel I werden vorzugsweise durch Kupplung der festen Phase der Formel III, die als endständige Gruppe eine Carboxylgruppe trägt, mit Verbindungen der Formel XVII, worin Y, A, R, X,  $(\text{CH}_2)_n$ , Substr und n die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, unter Standardbedingungen analog zu Peptidkupplungen hergestellt. Vorzugsweise arbeitet man bei Reaktionstemperaturen zwischen 0 und 80° bei Normaldruck unter Inertgas.

Die peptidanaloge Kupplungsreaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z. B. eines Carbodiimids wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), N-(3-(Dimethylamino)propyl)-N'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC) oder Diisopropylcarbodiimid (DIC), ferner z. B. Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew. Chem. 1980, 92, 129), Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, in Dimethylsulfoxid oder in Gegenwart dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen etwa -10°C und 40°C, vorzugsweise zwischen 0°C und 30°C. Die Reaktionszeit



liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und mehreren Tagen.

Anstelle von festen Phasen der Formel III, worin L COOH bedeutet, können auch Derivate der festen Phase der Formel III, worin L COOH bedeutet, vorzugsweise als voraktivierte Carbonsäure oder als ein Carbonsäurehalogenid, als ein gemischtes Anhydrid oder als Aktivester eingesetzt werden. Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben. Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt (1-Hydroxybenzotriazol), BOP ([Benzotriazol-1-yloxy]tris(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat), PyBOP (Benzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat) oder N-Hydroxysuccinimid.

Linker der Formel I werden ebenfalls vorzugsweise durch Kupplung der festen Phase der Formel III oder der Formel VI, die als endständige Gruppe eine Aminofunktionalität trägt, mit Verbindungen der Formel V, worin A, R, X,  $(CH_2)_n$ , Substr und n die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, analog zu einer Substitution unter Standardbedingungen in einem inerten Lösungsmittel hergestellt. Vorzugsweise wird diese Substitution in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, vorzugsweise einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin, oder einer anorganischen Base wie Kaliumcarbonat durchgeführt. Vorzugsweise arbeitet man bei Reaktionstemperaturen zwischen 0 und 80° bei Normaldruck unter Inertgas.

Linker der Formel II werden vorzugsweise durch Kupplung der festen Phase der Formel III, die als endständige Gruppe ein Halogen trägt, mit Piperazin oder Piperidin zu Verbindungen der Formel VII, worin E die zuvor angegebenen Bedeutungen hat, analog zu einer Substitution unter Standardbedingungen in einem inerten Lösungsmittel hergestellt. Die anschließende Reaktion mit Verbindungen der Formel IV wird vorzugsweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, vorzugsweise einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin, oder einer anorganischen Base wie Kaliumcarbonat in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Vorzugsweise arbeitet man bei Reaktionstemperaturen zwischen 0 und 80° bei Normaldruck unter Inertgas.

Die erfindungsgemäßen Linker ermöglichen eine breite Palette an weiter anschließender Synthesechemie, beispielsweise Pd-katalysierte Arylkupplungen nach Suzuki oder Negishi, Herz-Reaktionen, Reduktionen, Oxidationen, nucleophile Substitutionen oder elektrozyklische Reaktionen wie z. B. Diels-Alder-Additionen.

Das Ergebnis dieser Synthesechemie ist die Umwandlung des Substrats "Substr" der Formeln I und II in ein Zielmolekül, gekennzeichnet als "Produkt" in den nachfolgenden Formeln X und XI, das, analog zum Substrat Substr, noch mit dem Linker und somit auch der festen Phase verknüpft ist. Sofern die Substituenten R und Substr beide A bzw. A<sup>1</sup>, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Ar sind, kann die gewünschte Reaktion auch gleichzeitig an beiden Substituenten stattfinden.

Die Abspaltung des Zielmoleküls erfolgt erfindungsgemäß durch Umsetzung des erfindungsgemäßen Linkers der Formel X und XI, umgewandelt aus Formeln I und II durch die nachfolgende Synthesechemie des eingesetzten Substrats "Substr" zum Zielmolekül "Produkt", mit geeigneten Abspaltungsreagenzien, wie zuvor beschrieben, unter Ausbildung eines Zwitterions.

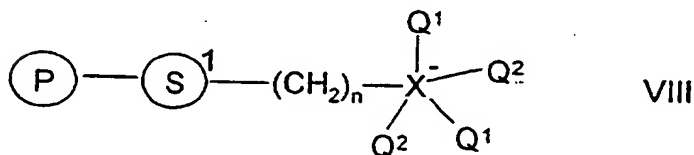
Produkt in Formel X oder XI bedeutet somit bei Pdkatalysierten Arylkupplungen nach Negishi (Lit.: S. Marquais, M. Arlt, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 5491-5494) z. B. durch NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> oder Hal substituiertes Biphenyl, wenn z. B. ein durch NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> oder Hal substituiertes Phenyl als Substrat der Formel I oder II, insbesondere 4-Bromphenyl, in ein durch NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> oder Hal substituiertes Biphenyl umgewandelt wird.

Produkt in Formel X oder XI bedeutet z. B. durch NH<sub>2</sub> substituiertes Biphenyl, wenn ein NO<sub>2</sub> substituiertes Biphenyl als Substr in Formel I oder II reduziert wird.

Produkt in Formel X oder XI bedeutet (2-Thienyl)-phenyl-4-yl z. B. bei Pd-katalysierten Arylkupplungen von 4-Bromphenyl mit (2-Thienyl)zinkbromid. Produkt in Formel X oder XI bedeutet z. B. durch NH<sub>2</sub> und CHO substituiertes Biphenyl, wenn ein NH<sub>2</sub>-substituiertes Biphenyl als Substr in Formel I oder II mit Kalium-tert.-butylat und Dimethylformamid umgesetzt wird.

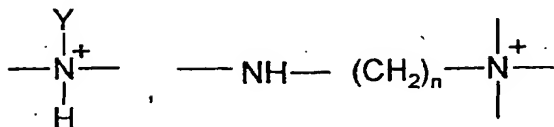
Produkt in Formel X oder XI bedeutet z. B. 7-(4H-benzo[1,4]thiazin-2,3-dion)phenyl-4-yl, wenn ein NH<sub>2</sub>-substituiertes Biphenyl als Substr in Formel I oder II mit S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NaOH analog der Herz-Reaktion und anschließend mit Oxalylchlorid umgesetzt wird.

Gegenstand der Erfindung sind Zwitterionen der Formel VIII

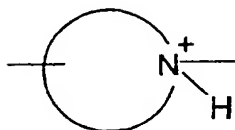


wobei

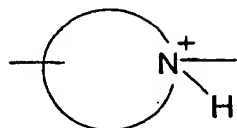
Ⓟ eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,



oder



Y H oder A,

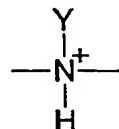


einen fünf-, sechs-, sieben- oder achtgliedrigen gesättigten Heterocyclus mit einem tetrakoordinierten N-Atom (Ammonium-N-Atom) und bis zu einem weiteren N-Atom, wobei die feste Phase an ein C- oder N-Atom gebunden und  $(\text{CH}_2)_n$  an das tetrakoordinierte N-Atom gebunden ist, X Si oder Ge.

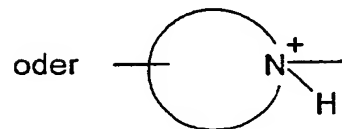
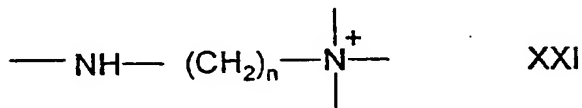
n 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeutet und

$\text{Q}^1$  und  $\text{Q}^2$  jeweils zusammen den Rest eines zweifach deprotonierten Diols, einer zweifach deprotonierten 2-Hydroxycarbonsäure, einer zweifach deprotonierten Salicylsäure, eines zweifach deprotonierten cis-Ethen-1,2-diols, welches dem Tautomer des entsprechenden 2-Hydroxyketons entspricht oder einer zweifach deprotonierten Hydroximsäure, welche dem Tautomer der entsprechenden Hydroxamsäure entspricht, bedeuten.

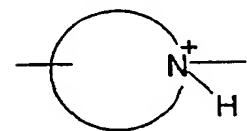
$\textcircled{\text{S}}^1$  bedeutet



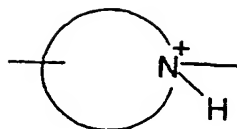
die Monoammonium-Verbindung eines offenkettigen Diamins der Formel XXI



wobei Y H oder A ist und A eine der zuvor angegebenen Bedeutungen hat,  $(\text{CH}_2)_n$  in Formel XXI eine der zuvor angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat und

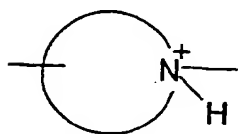


einen fünf-, sechs-, sieben- oder achtgliedrigen gesättigten Heterocyclus mit einem tetrakoordinierten N-Atom (Ammonium-N-Atom) und bis zu einem weiteren N-Atom, wobei die feste Phase an ein C- oder N-Atom gebunden und  $(\text{CH}_2)_n$  an das tetrakoordinierte N-Atom gebunden vorliegt.



ist insbesondere Pyrrolidinio, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4- oder 5-Position des Rings gebunden ist, Pyrazolidinio, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4- oder 5-Position des Rings gebunden ist, Piperidinio, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Position des Rings gebunden ist, Hexahydropyridazinio, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Position des Rings gebunden ist, Piperazinio, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Position des Rings gebunden ist, Azocanium-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Position des Rings gebunden ist, [1,2]Diazepanium-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Position des Rings gebunden ist, [1,4]Diazepanium-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Position des Rings gebunden ist, [1,2]Diazocanium-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Position des Rings gebunden ist, [1,4]Diazocanium-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Position des Rings gebunden ist, oder [1,5]Diazocanium-1-yl, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Position des Rings gebunden ist.

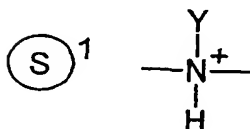
Besonders bevorzugt für



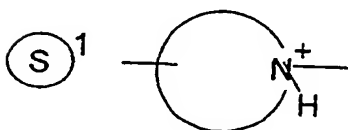
ist Piperidinio, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Position des Rings gebunden ist oder Piperazinio, wobei die feste Phase an 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Position des Rings gebunden ist; ganz besonders bevorzugt ist Piperidinio, wobei die feste Phase an 4-Position des Rings gebunden ist oder Piperazinio, wobei die feste Phase an 4-Position des Rings gebunden ist.

Q<sup>1</sup> und Q<sup>2</sup> bilden jeweils zusammen den Rest eines zweifach deprotonierten Diols, einer zweifach deprotonierten 2-Hydroxycarbonsäure, einer zweifach deprotonierten Salicylsäure, eines zweifach deprotonierten cis-Ethen-1,2-diols, welches dem Tautomer des entsprechenden 2-Hydroxyketons entspricht oder einer zweifach deprotonierten Hydroximsäure, welche dem Tautomer der entsprechenden Hydroxamsäure entspricht, bedeuten, wobei Diol, 2-Hydroxycarbonsäure, 2-Hydroxyketon und Hydroxamsäure eine der zuvor angegebenen Bedeutungen haben. Besonders bevorzugt bilden sie jeweils zusammen den Rest eines zweifach deprotonierten Diols.

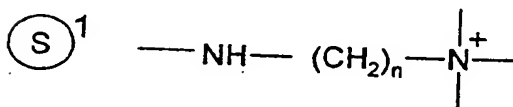
Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Zwitterionen der Formel VIII, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Zwitterionen können durch die folgenden Teilformeln VIIIa bis VIIIf ausgedrückt werden, die der Formel VIII entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel VIII angegebene Bedeutung haben, worin jedoch



ist,  
in VIIIb

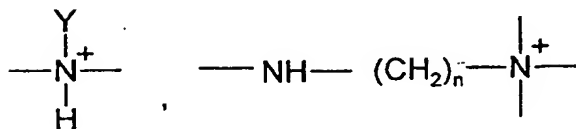


ist,  
in VIIIc

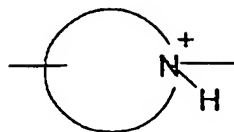


ist,  
in VIId

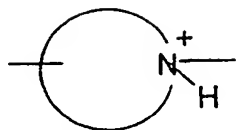
Ⓟ eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,



oder



15 Y H,



einen fünf-, sechs-, sieben- oder achtgliedrigen gesättigten Heterocyclus mit einem tetrakoordinierten N-Atom (Ammonium-N-Atom) und bis zu einem weiteren N-Atom, wobei die feste Phase an ein C- oder N-Atom gebunden und  $(\text{CH}_2)_n$  an das tetrakoordinierte N-Atom gebunden ist,

$(\text{CH}_2)_n$  eine Alkylkette mit n C-Atomen, wobei 1 oder 2  $\text{CH}_2$ -Gruppen durch O ersetzt sein können, wobei an X immer eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe gebunden sein muß, oder eine oder zwei  $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Gruppen durch  $-\text{CH}=\text{CH}-$  oder  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  ersetzt sein können,

X Si,

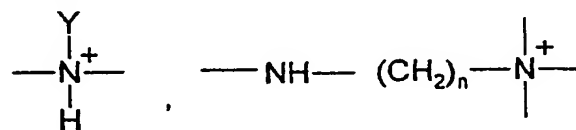
30 n 1 oder 3,

$\text{Q}^1$  und  $\text{Q}^2$  jeweils zusammen den Rest eines zweifach deprotonierten Diols, einer zweifach deprotonierten 2-Hydroxycarbonsäure, einer zweifach deprotonierten Salicylsäure, eines zweifach deprotonierten cis-Ethen-1,2-diols, welches dem Tautomer des entsprechenden 2-Hydroxyketons entspricht oder einer zweifach deprotonierten Hydroximsäure, welche dem Tautomer der entsprechenden Hydroxamsäure entspricht,

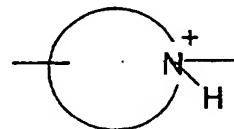
35 bedeutet;

in VIIIe

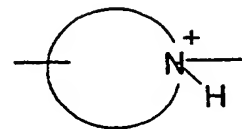
$\textcircled{\text{P}}$  eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,



45 oder



Y H,



60 Piperidinio, wobei die feste Phase an 4-Position des Rings gebunden ist oder Piperazinio, wobei die feste Phase an 4-Position des Rings gebunden ist,

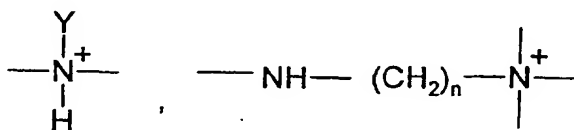
$(\text{CH}_2)_n$  Methylen oder Propylen,

X Si,

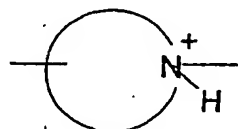
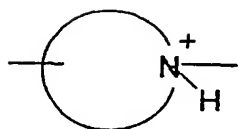
n 1 oder 3,

65  $\text{Q}^1$  und  $\text{Q}^2$  jeweils zusammen den Rest eines zweifach deprotonierten Diols, einer zweifach deprotonierten 2-Hydroxycarbonsäure, einer zweifach deprotonierten Salicylsäure, eines zweifach deprotonierten cis-Ethen-1,2-diols, welches dem Tautomer des entsprechenden 2-Hydroxyketons entspricht oder einer zweifach deprotonierten Hydroximsäure, welche dem Tautomer der entsprechenden Hydroxamsäure entspricht,

Ⓟ Merrifield resin, Aminomethylated polystyrene, Carboxypolystyrene oder Piperazinomethyl polystyrene ohne endständige Gruppe bedeutet,



oder

 $YH,$ 

Piperidinio, wobei die feste Phase an 4-Position des Rings gebunden ist oder Piprazinio, wobei die feste Phase an 4-Position des Rings gebunden ist,

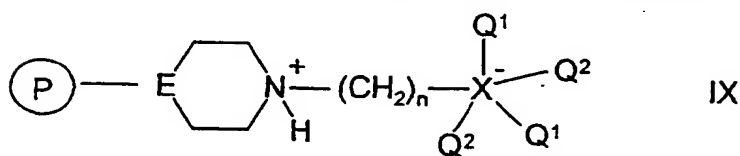
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> Methylen oder Propylen.

 $\text{X Si,}$ 

n 1 oder 3,

$Q^1$  und  $Q^2$  jeweils zusammen den Rest eines zweifach deprotonierten Diols bedeutet.

Gegenstand der Erfindung sind auch Zwitterionen der Formel IX



wobei

Ⓟ eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

X Si oder Ge,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> eine Alkylenkette mit n C-Atomen, wobei 1 oder 2 CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O ersetzt sein können, wobei an X immer eine CH<sub>2</sub>-Gruppe gebunden sein muß, oder eine oder zwei -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein können.

CH oder N,

n 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeutet und

$Q^1$  und  $Q^2$  jeweils zusammen den Rest eines zweifach deprotonierten Diols, einer zweifach deprotonierten 2-Hydroxycarbonsäure, einer zweifach deprotonierten Salicylsäure, eines zweifach deprotonierten cis-Ethen-1,2-diols, welches dem Tautomer des entsprechenden 2-Hydroxyketons entspricht oder einer zweifach deprotonierten Hydroximsäure, welche dem Tautomer der entsprechenden Hydroxamsäure entspricht, bedeuten.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Zwitterionen der Formel IX, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Linkern können durch die folgenden Teilformeln IXa bis IXd ausgedrückt werden, die der Formel IX entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel XI angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in IXa EN bedeutet.

in IXb E CH bedeutet,

in  $\mathcal{D}X_c$ 

Ⓐ eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

EN,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> eine Alkylenkette mit n C-Atomen, wobei 1 oder 2 CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O ersetzt sein können, wobei an X immer eine CH<sub>2</sub>-Gruppe gebunden sein muß, oder eine oder zwei -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein können,

X Si,

n 1 oder 3,  
 $Q^1$  und  $Q^2$  jeweils zusammen den Rest eines zweifach deprotonierten Diols, einer zweifach deprotonierten 2-Hydroxycarbonsäure, einer zweifach deprotonierten Salicylsäure, eines zweifach deprotonierten cis-Ethen-1,2-diols, welches dem Tautomer des entsprechenden 2-Hydroxyketons entspricht oder einer zweifach deprotonierten Hydroximsäure, welche dem Tautomer der entsprechenden Hydroxamsäure entspricht,

bedeutet;

in IXd

Ⓟ Merrifield resin, Aminomethylated polystyrene, Carboxylpolystyrene oder Piperazinomethyl polystyrene ohne endständige Gruppe bedeutet,

E N,

$(CH_2)_n$  Methylen oder Propylen,

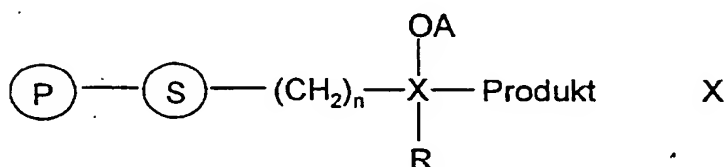
X Si,

n 1 oder 3

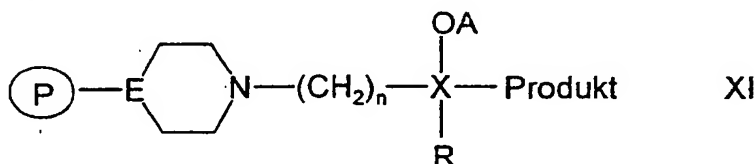
$Q^1$  und  $Q^2$  jeweils zusammen den Rest eines zweifach deprotonierten Diols

bedeutet.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Zwitterionen der Formel VIII oder IX, dadurch gekennzeichnet, daß man nach Festphasenreaktion des Substrats in Formel I oder II zum Produkt (Zielmolekül), die entstandene Verbindung der Formel X



oder der Formel XI



wobei

Ⓟ und Ⓢ

sowie Y, X, R, A, E,  $(CH_2)_n$ , Produkt und n die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, mit mindestens 2 Moläquivalenten eines Diols, einer 2-Hydroxycarbonsäure, einer Salicylsäure, eines 2-Hydroxyketons oder einer Hydroxamsäure umsetzt.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Linker der Formel X oder XI, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Linkern können durch die Teilformeln Xa bis Xg, die aus den Linkern der Formeln Ia bis Ig durch chemische Umwandlung des Substrats "Substr" in das Zielmolekül "Produkt" entstehen, ausgedrückt werden oder durch die Teilformeln XIa bis XIc ausgedrückt werden, die aus den Linkern der Formeln IIa bis IIc durch Umwandlung des Substrats "Substr" in das Zielmolekül "Produkt" entstehen. Die nicht näher bezeichneten Reste haben die bei der Formel I oder II angegebene Bedeutung.

Linker der Formel X oder XI werden mit mindestens 2 Moläquivalenten eines Abspaltungsreagenzes, ausgewählt aus der Gruppe Diol, 2-Hydroxycarbonsäure, Salicylsäure, 2-Hydroxyketon oder Hydroxamsäure in einem inerten Lösungsmittel bei Reaktionstemperaturen zwischen 0 und 80° bei Normaldruck unter Inertgas umgesetzt.

Die Pentakoordination des Siliciums und damit der Nachweis der zwitterionischen Struktur wird durch  $^{29}\text{Si}$ -Festkörper-NMR festgestellt.

Das erwünschte Produkt (Zielmolekül) wird bei der Bildung des Zwitterions der Formel VIII oder IX abgespalten und befindet sich im inerten Lösungsmittel. Es wird isoliert und gegebenenfalls nach entsprechenden, dem Fachmann bekannten Methoden gereinigt, beispielsweise durch Kristallisation oder Chromatographie.

Die vor- und nachstehenden Abkürzungen bedeuten:

br breit,

d Tage,

dppf 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen,

h Stunde.

Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Veranschaulichung, ohne sie in irgendeiner Weise zu beschränken.

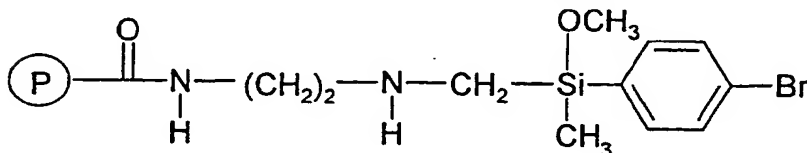
Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man filtriert das Harz, wäscht es abwechselnd mit Methanol und trocknet es bei vermindertem Druck, vorzugsweise bei 0.01 mbar, und Raumtemperatur. Nach Abspaltung des Zielmoleküls wird wie folgt aufgearbeitet: Filtrat und Waschlösungen werden vereinigt und mit 1M NaOH-Lösung versetzt. Man extrahiert mit Diethylether und wäscht die organische Phase mit 1M NaOH-Lösung und dann bis zur neutralen Reaktion mit Wasser, befreit den etherischen Extrakt vom Lösungsmittel und reinigt, falls erforderlich, durch Chromatographie an Kieselgel, Destillation und/oder durch Kristallisation.

## Beispiel 1

Eine Suspension von 1.00 g Merrifield resin (Substitutionsgrad 1.08 mmol/g) in einer Lösung von 5.40 mmol (Aminomethyl)(4-bromphenyl)(methoxy(methyl)silan in 10 ml THF wird 20 h bei 50°C z. B. in einem Kugelrohrverdampfer (15 Umdrehungen/min) durchmischt. Man erhält das getrocknete Harz nach üblicher Aufarbeitung.

## Beispiel 2

Eine Suspension von 1.00 g Carboxypolystyrene HL (Substitutionsgrad 1 mmol/g) in einer Lösung von 5.40 mmol (4-Bromphenyl)-([N<sup>1</sup>-methyl]-ethan-1,2-diamino)methoxy(methyl)silan, 5.40 mmol HOBt (1-Hydroxybenzotriazol) und 5.40 mmol DCC (Dicyclohexylcarbodiimid) in 10 ml DMF wird bei 50°C z. B. in einem Kugelrohrverdampfer (15 Umdrehungen/min.) durchmischt. Man erhält das getrocknete Harz nach üblicher Aufarbeitung.



## Beispiel 3

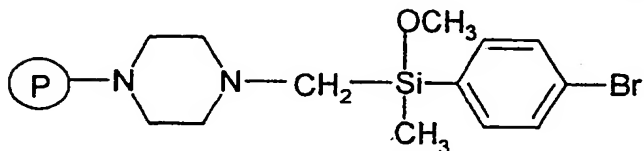
Eine Suspension von 1.00 g Aminomethylated polystyrene HL (Substitutionsgrad 1 mmol/g) in einer Lösung von 5.40 mmol (4-Bromphenyl)(chlormethyl)methoxy(methyl)silan und 5.40 mmol Triethylamin in 10 ml THF wird 20 h bei 50°C z. B. in einem Kugelrohrverdampfer (15 Umdrehungen/min.) durchmischt. Man erhält das getrocknete Harz nach üblicher Aufarbeitung.

## Beispiel 4

Eine Suspension von 5.00 g Merrifield-Harz (Substitutionsgrad 1.08 mmol/g) in einer Lösung von 54 mmol Piperazin in 50 ml DMF wird 70 h bei 50°C z. B. in einem Kugelrohrverdampfer (15 Umdrehungen/min.) durchmischt und wie üblich aufgearbeitet.

IR mit NH-Bande bei 3340 cm<sup>-1</sup>.

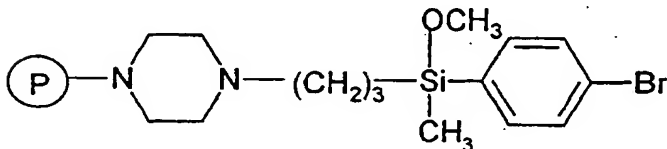
Eine Suspension von 1.00 g des so synthetisierten Harzes in einer Lösung von 5.40 mmol (4-Bromphenyl)(chlormethyl)methoxy(methyl)silan und 5.40 mmol Triethylamin in 10 ml THF wird 20 h bei 50°C in einem Kugelrohrverdampfer (15 Umdrehungen/min.) durchmischt und wie üblich aufgearbeitet.



"AB"

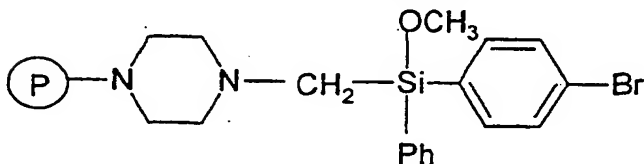
Verschiebung im <sup>29</sup>Si-Festkörper-NMR (CP/MAS): δ = 3.6 ppm (br).

Analog zu Beispiel 4 entsteht durch Umsetzung mit (4-Bromphenyl)(3-chlorpropyl)methoxy(methyl)silan bei einer Reaktionszeit von 9d das Harz "BC"



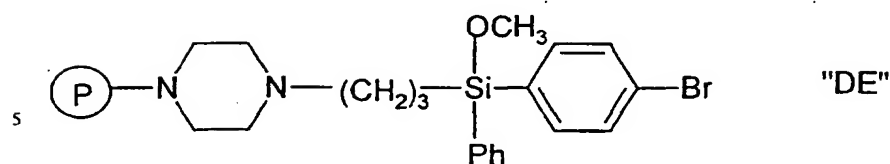
"BC"

mit (4-Bromphenyl)(chlormethyl)methoxy(phenyl)silan bei einer Reaktionszeit von 20 h das Harz "CD"

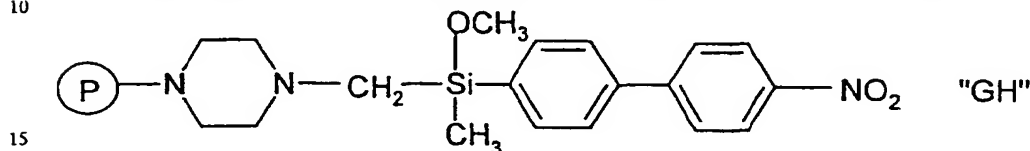


"CD"

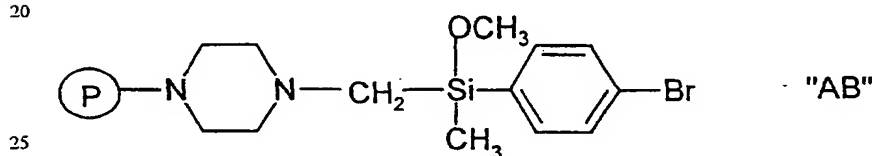
mit (4-Bromphenyl)(3-chlorpropyl)methoxy(phenyl)silan bei einer Reaktionszeit von 9d das Harz "DE"



und  
mit (4'-Nitrobiphenyl-4-yl)(chlormethyl)methoxy(methyl)silan bei einer Reaktionszeit von 20 h das Harz "GH"



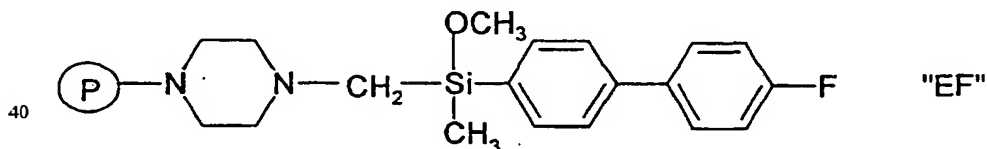
Die nachfolgenden Beispiele betreffen Reaktionen an der festen Phase mit der erfindungsgemäßen festen Phase "AB" aus Beispiel 4



und die Isolierung des Zielmoleküls:

#### Beispiel 5

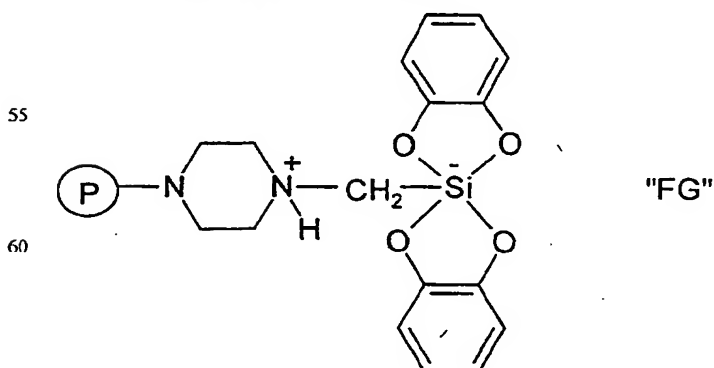
30 Ein aus 5.40 mmol 1-Brom-4-fluorbenzol und 5.40 mmol Magnesium in 5 ml THF bereitetes Grignard-Reagenz wird bei  $-20^{\circ}\text{C}$  zu einer Lösung von 5.40 mmol frisch getrocknetem Zink(II)bromid in 10 ml THF gegeben. Nach Zugabe wird auf  $-50^{\circ}\text{C}$  gekühlt und nacheinander mit 10.8  $\mu\text{mol}$   $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf}$  ( $\text{dppf} = 1,1'$ -Bis(diphenylphosphino)ferrocen) und dem Harz "AB" versetzt. Man läßt langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 16 h. Anschließend wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält das Harz "EF"



40  $^{19}\text{F}$ -Festkörper-NMR von "EF":  $\delta = 115 \text{ ppm}$ .

#### Abspaltung

45 Eine Suspension des erhaltenen Harzes "EF" in einer Lösung von 5.40 mmol Brenzcatechin in 10 ml Acetonitril wird 20 h bei  $50^{\circ}\text{C}$  in einem Kugelrohrverdampfer (15 Umdrehungen/min.) durchmischt. Es entsteht das Zwitterion "FG";  $^{29}\text{Si}$ -Festkörper-NMR:  $\delta = -86.8 \text{ ppm}$ .



55 Danach wird das Harz "FG" abfiltriert und wie üblich aufgearbeitet. Filtrat und Waschlösungen werden vereinigt, mit 1 M wäßriger NaOH-Lösung versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M wäßriger NaOH-Lösung extrahiert und danach mit Wasser ausgeschüttelt, bis die wäßrige Phase neutral ist. Das Lö-



sungsmittel der organischen Phase wird anschließend bei Normaldruck bis zu einer Übergangstemperatur von 50°C abdestilliert; den Rest des Lösungsmittels läßt man bei Raumtemperatur und Normaldruck verdampfen.

Man erhält 4-Fluorbiphenyl mit einer Reinheit >99% (Gaschromatographie). Gesamtausbeute 57% bezüglich 1 g Merrifield resin;

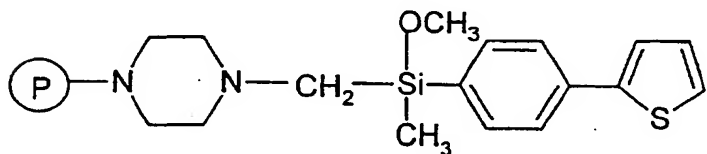
$^{19}\text{F}$ -Festkörper-NMR:  $\delta = -115$  ppm.

Die  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und  $^{19}\text{F}$ -Daten in Lösung ( $\text{CDCl}_3$ ) entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten (Lit.:  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR: N. A. Bumagin et al. Tetrahedron 1997, 53, 14437-14450;  $^{19}\text{F}$ -NMR: L. J. Diorazio et al. Tetrahedron 1992, 48, 8073-8088).

#### Beispiel 6

Ein aus 5.40 mmol 2-Bromthiophen und 5.40 mmol n-BuLi (1.6 M Lösung in n-Hexan) in 3 ml THF bei -78°C bereitetes Lithium-Reagenz wird bei dieser Temperatur mit einer Lösung von 5.40 mmol frisch getrocknetem  $\text{ZnBr}_2$  in 10 ml THF langsam versetzt. Man läßt auf -50°C erwärmen und gibt nacheinander 10.8  $\mu\text{mol}$   $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf}$  und das Harz "AB" zu. Man läßt langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 16 h.

Anschließend wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält das Harz "HK"



"HK"

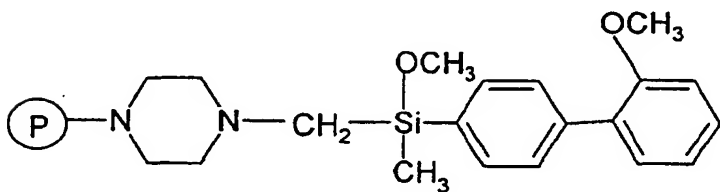
#### Abspaltung

Die Abspaltung erfolgt analog zu Beispiel 5. Man erhält 2-Phenylthiophen mit einer Reinheit von >99% (Gaschromatographie). Gesamtausbeute 23% bezüglich 1 g Merrifield resin.

$^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten (Lit.: A. Pelter et al. Tetrahedron 1997, 53, 10357-10400).

#### Beispiel 7

Ein aus 5.40 mmol 2-Bromanisol und 5.40 mmol Magnesium in 5 ml THF bereitetes Grignard-Reagenz wird bei -20°C zu einer Lösung von 5.40 mmol frisch getrocknetem Zink(II)bromid in 10 ml THF gegeben. Nach Zugabe wird auf -50°C gekühlt und nacheinander mit 10.8  $\mu\text{mol}$   $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf}$  und dem Harz "AB" versetzt. Man läßt langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 16 h. Anschließend wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält das Harz "KL"



"KL"

#### Abspaltung

Die Abspaltung erfolgt analog zu Beispiel 5. Man erhält 2-Methoxybiphenyl mit einer Reinheit von >99% (Gaschromatographie). Gesamtausbeute 39% bezüglich 1 g Merrifield resin.

$^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten entsprechen den in der Literatur angegebenen Werten (B. H. Lipshutz et al. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 9276-9282).

#### Beispiel 8

##### Stabilitätstest des Harzes "EF"

Zur Durchführung der Stabilitätstests werden 100 mg des Harzes "EF" in 3 ml THF suspendiert. Danach versetzt man mit 5 Moläquivalenten Reagenz und durchmischt 20 h in einem Kugelrohrverdampfer bei 50°C und 15 Umdrehungen/min. Nach üblicher Aufarbeitung wird eine Lösung von 60 mg 1,2-Dihydroxybenzol in 3 ml Acetonitril als Abspaltungsreagenz zugegeben. Das resultierende Gemisch wird 20 h bei 50°C im Kugelrohrverdampfer (15 Umdrehungen/min.) durchmischt. Danach wird wie üblich aufgearbeitet, Filtrat und Waschlösungen vereinigt und das Produkt Brombenzol durch Zugabe eines internen Standards, vorzugsweise Anthracen in THF, durch HPLC-Untersuchungen relativ zueinander quantifiziert. Die Ergebnisse der unterschiedlichen Reagenzien (Ausbeute an 4-Fluorbiphenyl in %) sind in Tabelle 1 aufgelistet:

Tabelle 1

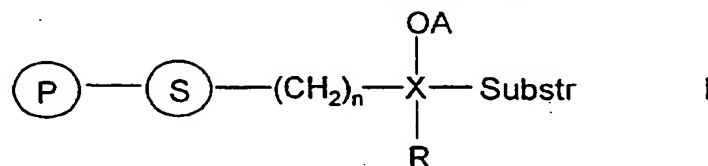
Ergebnisse des Stabilitätstests

Ansatz	Reagenz	Ausbeute (HPLC) in %
1	0.8 ml Trifluoressigsäure	92
2	0.27 ml 2M NaOH	77
3	60.6 mg Kalium-tert.-butylat	87
4	29.2 mg Natriummethanolat	98
5	44.3 mg Natriumacetat und 0.031 ml Eisessig	73
6	Erhitzen auf 100°C in Toluol	74
7	57.2 mg Natriumcarbonat	88

## Patentansprüche

1. Silicium- oder Germanium-haltige "traceless" Linker – gebunden an eine feste Phase zur Festphasensynthese eines Zielmoleküls –, die unter milden Bedingungen unter Ausbildung eines Zwitterions vom Zielmolekül abgespalten werden.

2. Linker nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I

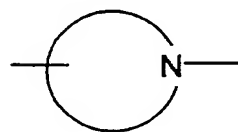


wobei

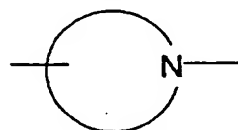
(P) eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,



offenkettiges Diamin oder



Y H oder A,



einen fünf-, sechs-, sieben- oder achtgliedrigen gesättigten Heterocyclus mit 1 oder 2 N-Atomen, wobei die feste Phase an ein C- oder N-Atom gebunden und  $(\text{CH}_2)_n$  an ein N-Atom gebunden ist,  $(\text{CH}_2)_n$  eine Alkylkette mit n C-Atomen, wobei 1 oder 2  $\text{CH}_2$ -Gruppen durch O ersetzt sein können, wobei an X immer eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe gebunden sein muß, oder eine oder zwei  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ -Gruppen durch  $-\text{CH}=\text{CH}-$  oder  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  ersetzt sein können, X Si oder Ge, R A, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Ar.

A Alkyl mit 1–6 C-Atomen,

Substr A<sup>1</sup>, Alkenyl mit 3–20 C-Atomen, Alkynyl mit 3–6 C-Atomen, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, OA<sup>1</sup>, Ar, Het oder Monosaccharide, die über eine Alkylenkette (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> an X gebunden sind,

A<sup>1</sup> Alkyl mit 1–20 C-Atomen,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH, OA, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COOA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONHA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONA<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COAr, S(O)<sub>m</sub>A oder S(O)<sub>m</sub>Ar substituiertes Phenyl, Naphthyl, Anthryl oder Biphenyl. 5

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COOA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONHA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONA<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COAr, CN, NO<sub>2</sub>, NII<sub>2</sub>, NIIA oder NA<sub>2</sub> substituiert sein kann, 10

(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> eine Alkylenkette, wobei eine oder mehrere -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 1, 2, 3, 4 oder 5,

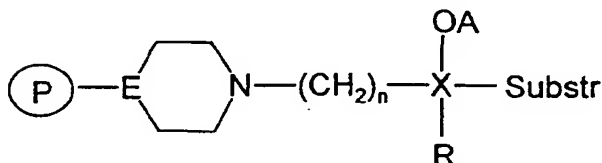
m 0, 1, 2, 3, 4 oder 3,

r 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10,

s 1, 2 oder 3

bedeutet.

3. Linker nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel II 20



II

worin

Ⓟ eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet, 30

E N oder CH,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> eine Alkylenkette mit n C-Atomen, wobei 1 oder 2 CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O ersetzt sein können, wobei an X immer eine CH<sub>2</sub>-Gruppe gebunden sein muß, oder eine oder zwei -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein können,

X Si oder Ge, 35

R A, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Ar,

A Alkyl mit 1–6 C-Atomen,

Substr A<sup>1</sup>, Alkenyl mit 3–20 C-Atomen, Alkynyl mit 3–6 C-Atomen, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, OA<sup>1</sup>, Ar, Het oder Monosaccharide, die über eine Alkylenkette (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> an X gebunden sind,

A<sup>1</sup> Alkyl mit 1–20 C-Atomen, 40

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH, OA, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, Hal, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COOA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONHA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONA<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COAr, S(O)<sub>m</sub>A oder S(O)<sub>m</sub>Ar substituiertes Phenyl, Naphthyl, Anthryl oder Biphenyl,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über C gebunden, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, OA, CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COOA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONHA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CONA<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COA, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COAr, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA oder NA<sub>2</sub> substituiert sein kann, 45

(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> eine Alkylenkette, wobei eine oder mehrere -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppen durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I, 50

n 1, 2, 3, 4 oder 5,

m 0, 1, 2, 3, 4 oder 3,

r 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10,

s 1, 2 oder 3

bedeutet. 55

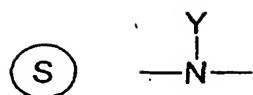
4. Linker nach Ansprüchen 1–3, dadurch gekennzeichnet, daß der Linker durch Reaktion mit einem Abspaltungsreagenz, ausgewählt aus der Gruppe Diol, 2-Hydroxycarbonsäure, Salicylsäure, 2-Hydroxyketon oder Hydroxamsäure unter Ausbildung eines Zwitterions vom an der Festphase synthetisierten Zielmolekül abgespalten wird.

5. Linker nach Ansprüchen 1–4, worin X Si bedeutet.

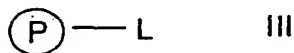
6. Linker nach Ansprüchen 1–5, wobei das polymere Trägermaterial der festen Phase aus der Gruppe quervernetztes Polystyrol, quervernetztes Polyacrylamid oder andere Harze, natürliche Polymere oder Silicagele ausgewählt wird. 60

7. Verfahren zur Herstellung eines Linkers der Formel I an fester Phase, dadurch gekennzeichnet, daß man

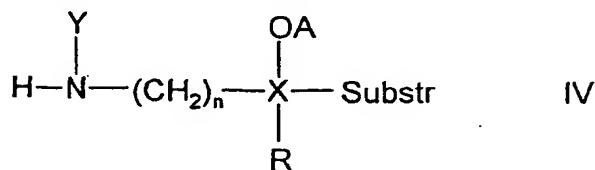
a) zur Herstellung eines Linkers der Formel I an fester Phase, wobei 65



ist,  
eine feste Phase der Formel III

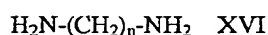


worin  
(P) eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,  
und  
L Cl, Br, I oder COOH bedeutet,  
mit einer Verbindung der Formel IV

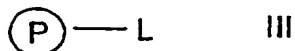


worin Y, X, R, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, Substr und n die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben,  
umsetzt

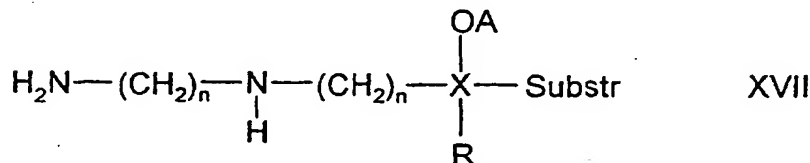
oder  
b) zur Herstellung eines Linkers der Formel I an fester Phase, wobei  
(S) ein offenkettiges Diamin der Formel XVI



ist und worin (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> eine der in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen hat,  
eine feste Phase der Formel III



worin  
(P) eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,  
und  
L Cl, Br, I oder COOH bedeutet,  
mit einer Verbindung der Formel XVII

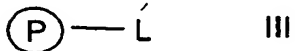


worin Y, X, R, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, Substr und n die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben,  
umsetzt

oder  
c) zur Herstellung eines Linkers der Formel I an fester Phase, wobei



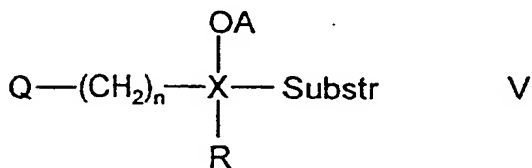
ist,  
eine feste Phase der Formel III



worin  
(P) eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

und

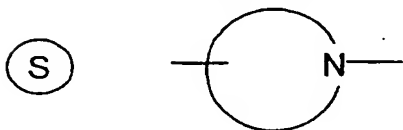
L NHY bedeutet, worin Y die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen hat, mit einer Verbindung der Formel V



worin X, R, A,  $(\text{CH}_2)_n$ , Substr und n die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben und Q Cl, Br oder I ist, umsetzt.

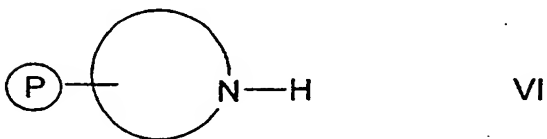
oder

d) zur Herstellung eines Linkers der Formel I an fester Phase, wobei



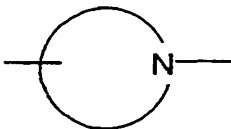
ist,

eine feste Phase der Formel VI

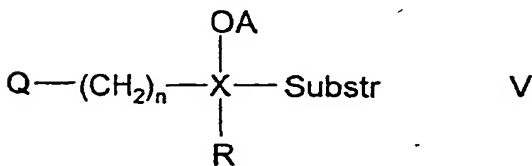


worin

Ⓟ eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet und

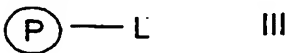


die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel V



worin X, R, A,  $(\text{CH}_2)_n$ , Substr und n die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben und Q Cl, Br oder I ist, umsetzt.

8. Verfahren zur Herstellung eines Linkers der Formel II an fester Phase, dadurch gekennzeichnet, daß man eine feste Phase der Formel III



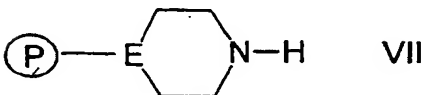
worin

Ⓟ eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,

und

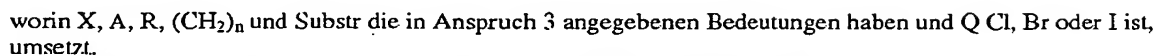
L Cl, Br oder I bedeutet,

mit Piperazin oder Piperidin zu einer Verbindung der Formel VII



worin

Ⓟ eine feste Phase ohne endständige funktionelle Gruppe bedeutet,



10. Verwendung von Verbindungen der Formel II nach Anspruch 3 in der Festphasensynthese.

30

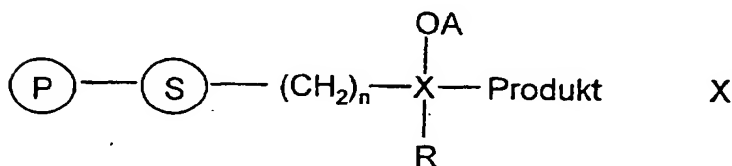
$(CH_2)_n$  eine Alkylenkette mit n C-Atomen, wobei 1 oder 2  $CH_2$ -Gruppen durch O ersetzt sein können, wobei an X immer eine  $CH_2$ -Gruppe gebunden sein muß, oder eine oder zwei  $-CH_2CH_2$ -Gruppen durch  $-CH=CH-$  oder  $-C\equiv C-$  ersetzt sein können,

E CH oder N,

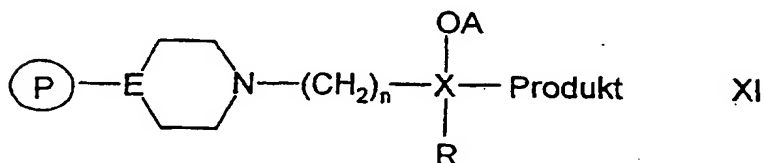
n 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeutet und

$Q^1$  und  $Q^2$  jeweils zusammen den Rest eines zweifach deprotonierten Diols, einer zweifach deprotonierten 2-Hydroxycarbonsäure, einer zweifach deprotonierten Salicylsäure, eines zweifach deprotonierten cis-Ethen-1,2-diols, welches dem Tautomer des entsprechenden 2-Hydroxyketons entspricht oder einer zweifach deprotonierten Hydroxamsäure, welche dem Tautomer der entsprechenden Hydroxamsäure entspricht, bedeuten.

13. Verfahren zur Herstellung der Zwitterionen der Formel VIII oder IX, dadurch gekennzeichnet, daß man nach Festphasenreaktion des Substrats "Substr" in Formel I oder II zum Zielmolekül "Produkt" in Formel X oder XI, die entstandene Verbindung der Formel X



oder der Formel XI



wobei

$\textcircled{P}$  und  $\textcircled{S}$

sowie Y, X,  $(CH_2)_n$ , R, A, E und n die in Ansprüchen 2 oder 3 angegebenen Bedeutungen haben und Produkt das aus dem Substrat von Anspruch 2 oder 3 durch chemische Synthese hergestellte Zielmolekül ist,

mit mindestens 2 Moläquivalenten eines Diols, einer 2-Hydroxycarbonsäure, einer Salicylsäure, eines 2-Hydroxyketons oder einer Hydroxamsäure umgesetzt.



- Leerseite -